



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

04-1000005

54. **TÍTULO** "MODULADORES DEL RECEPTOR 5HT_{2C}"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** 007D 223/14 // A01K31/55

71. **SOLICITANTE** ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS DE AMERICA.

74. **APODERADO** ALICIA LONCEDA RICAURTE
T.P. 53-215

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

55

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 04100005, 00000000 Folios: 214
 Fecha (AÑO): 2004-10-08 15:55:02
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego CA 92121, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: SMITH, Brian y SMITH, Jeffrey.

Dirección: 11184 Vista Sorrento Parkway Apartamento G-301, San Diego, CA 92130 y 8041 Jade Coast Road, San Diego, CA 92126, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/011076

Fecha: 11/04/03

Publicación Internacional No. WO 2003/086306 A3

Fecha: 23/10/03

⑥

Título (54) "MODULADORES DEL RECEPTOR 5HT_{2C}"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 223/14 // A61K 31/55.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
 US
 US
 US

12/04/02
 23/08/02
 18/12/02
 10/04/03

60/372,058
 60/405,495
 60/434,607
 10/410,991

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 76,922

Fecha: 29/09/04

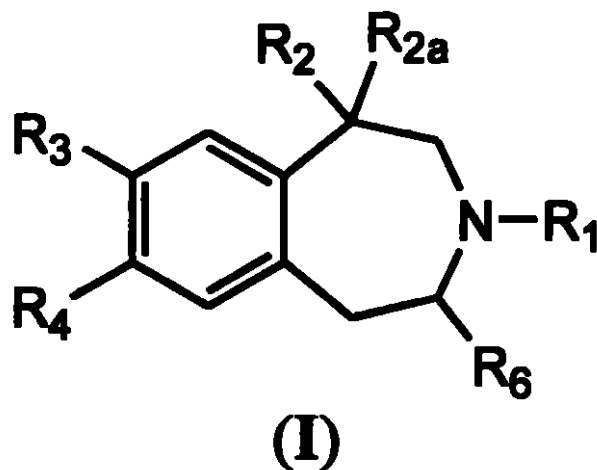
10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Notificación registro de cambio con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Opinión Escrita con su traducción, Notificación de recibo de la solicitud por la Autoridad Competente de Examen Preliminar Internacional y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04100005 00000000 Folios: 214
Fecha (AMD): 2004-10-08 15:55:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FOR INCI ALL PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 76,922
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721577	29/09/2004	13,195,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100, San José, Costa Rica

3

Expediente No		04 100085	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

NO CONTIENE STE FINAL

2
4

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 26.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US03/11076	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11 de Abril de 2003 (11.04.2003)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 12 de Abril de 2003 (12.04.2003)
Solicitante ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de— hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/11076

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC(7): C07D 223/14, 223/16, 487/00, 491/00, 513/00; A61K 31/55

US Cl.: 540/543, 586, 593; 514/212.02, 215, 217.01

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

US.: 540/543, 586, 593; 514/212.02, 215, 217.01

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 3,652,543 (HOEGERLE et al.) 28 de Marzo de 1972 (28.03.1972), columna 8, líneas 25-35.	1-27
X	US 4,111,957 (HOLDEN et al.) 05 de Septiembre de 1978 (05.09.1978) columna 8, líneas 26-27.	1-27
X	US 4,988,690 (EFFLAND et al.) 29 de Enero de 1991 (29.01.1991) columna 12, línea 31-32.	1-27
Y	US 5,015,639 (BERGER et al.) 14 de Mayo de 1991 (14.05.1991) columna 1-2.	1-37

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no pueda considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

25 de Septiembre de 2003 (25.09.2003)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

16 de Octubre de 2003

Nombre y dirección del correo de ISA/US

Buzón PCT, Attn: ISA/US
Comisionado para Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria Virginia 22313-1450

Facsímil No. (703) 305-3230

Funcionario autorizado

Bruck Kifle, Ph.D.

Teléfono No. (703) 308-1235

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1998)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
COZEN O'CONNOR
1900 MARKET STREET
PHILADELPHIA, PA 19103

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of Mailing
(day/month/year) **16 OCT 2003**

Applicant's or agent's file reference
26.WO1

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US03/11076

International filing date
(day/month/year)
11 April 2003 (11.04.2003)

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90 bis.1 and 90 bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1430
Alexandria, Virginia 22313-1430
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Valerie Bell-Harris
Valerie Bell-Harris, Ph.D.

Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/220 (April 2002)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 26.WD1	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 3 below.
International application No. PCT/US03/11076	International filing date (day/month/year) 11 April 2003 (11.04.2003)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12 April 2003 (12.04.2003)
Applicant ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/11076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER														
IPC(7) C07D 223/14, 223/16 487/00, 491/00, 513/00; A61K 31/33 US CL 540/543 586, 593 514/212.02, 215 217 01 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED														
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. 540/543 586, 593 514/212 02 215 217.01														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable search terms used) CAS ONLINE														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT														
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 3,652,543 (HOGGERLE et al) 28 March 1972 (28 03 1972) column 8 lines 25-35	1-27												
X	US 4 111 957 (HOLDEN et al) 05 September 1978 (05 09 1978) column 8 lines 26-27	1-27												
X	US 4,988,690 (EFFLAND et al) 29 January 1991 (29 01 1991) column 12 lines 31-32	1-27												
Y	US 5,015,639 (BERGER et al) 14 May 1991 (14 05 1991) columns 1-2	1-37												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C ☐ See patent family annex														
<table><tr><td>Special categories of cited documents</td><td></td></tr><tr><td>A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"-"</td></tr><tr><td>Earlier application or patent published on or after the international filing date</td><td>"X"</td></tr><tr><td>Document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"Y"</td></tr><tr><td>Document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"A"</td></tr><tr><td>Document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			Special categories of cited documents		A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"-"	Earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	Document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	Document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A"	Document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Special categories of cited documents														
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"-"													
Earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"													
Document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"													
Document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A"													
Document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 25 September 2003 (25 09 2003)		Date of mailing of the international search report 16 OCT 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Valerie Bell-Hausfr Telephone No. 703-308-1235												

11

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 203(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 203(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

23 de Octubre de 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/086306 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 223/14
223/16, 487/00, 491/00, 513/00, A61K 31/55

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/011076

(22) Fecha de Registro Internacional: 11 de Abril de 2003
(11.04.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/372,058	12 de Abril de 2002 (12.04.2002)	US
60/405,495	23 de Agosto de 2002 (23.08.2002)	US
60/434,607	18 de Diciembre de 2002 (18.12.2002)	US
10/410,991	10 de Abril de 2003 (10.04.2003)	US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): ARENA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego CA 92121 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): SMITH, Brian [US/US]; 11184 Vista Sorrento Parkway Apartamento G-301, San Diego, CA 92130 (US). SMITH, Jeffrey [US/US]; 8041 Jade Coast Road, San Diego, CA 92126 (US).

(74) Agente: STRAHER, Michael, P. et al.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional
— con modificaciones a las reivindicaciones

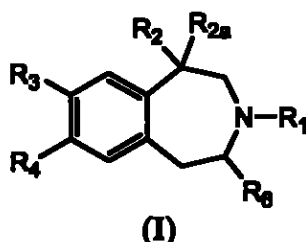
(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda internacional:

19 de Febrero de 2004

Fecha de la publicación de las reivindicaciones modificadas

25 de Marzo de 2004

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "MODULADORES DEL RECEPTOR 5HT_{2C}"(57) Resumen: La presente invención se relaciona con los nuevos compuestos de la Fórmula (I): los cuales actúan como moduladores del receptor 5HT_{2C}. Estos compuestos son útiles en composiciones farmacéuticas cuyo uso incluye el tratamiento de la obesidad.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 April 2003 (11.04.2003)

PCT

WO 2003/086306 A3

(51) International Patent Classification: C07D 223/14,
223/16, 487/00, 491/00, 513/00, A61K 31/55

(21) International Application Number:
PCT/US2003/011076

(22) International Filing Date: 11 April 2003 (11.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/372,058 12 April 2002 (12.04.2002) US
60/405,495 23 August 2002 (23.08.2002) US
60/434,607 18 December 2002 (18.12.2002) US
10/410,991 10 April 2003 (10.04.2003) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CU, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, GT, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NR, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): ARENA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121 (US).

Published:
— with international search report
— with amended claims

(72) Inventors; and
(75) Inventor/Applicants (for US only): SMITH, Brian [US/US]; 11184 Vista Serrano Parkway, Apartment G-301, San Diego, CA 92130 (US); SMITH, Jeffrey [US/US]; 3041 Jade Coast Road, San Diego, CA 92126 (US).

(86) Date of publication of the international search report:
19 February 2004

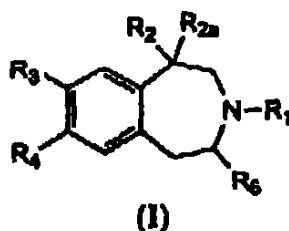
Date of publication of the amended claims: 25 March 2004

(74) Agents: STRAKER, Michael, P. et al.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2003/086306 A3

(54) Title: 5HT_{2C} RECEPTOR MODULATORS



(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of: (Formula I); which act as 5HT_{2C} receptor modulators. These compounds are useful in pharmaceutical compositions whose use includes the treatment of obesity.

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

**NOTIFICACION DE REGISTRO
DE UN CAMBIO**

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

STRAHER, Michael, P.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
6 de Noviembre de 2003 (06.11.03)

Archivo de referencia del solicitante o agente
26.WO1

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/11076

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
11 de Abril de 2003 (11.04.03)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante

☒ el inventor

☐ el agente

☐ el representante común

Nombre y Dirección
SMITH, Brian
SMITH, Jeffrey

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleprinter

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona

☐ el nombre

☐ la dirección

☐ la nacionalidad

☐ la residencia

Nombre y Dirección

País de Nacionalidad

País de Residencia

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleprinter

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

Cambio en el orden de los inventores para SMITH, Brian primero seguido por SMITH, Jeffrey.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe

☒ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional

☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

☐ otros:

The International Bureau of WIP
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.89.70

Funcionario autorizado
Elsabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Teléfono No.: (41-22) 338 8748

PATENT COOPERATION TREATY

NOV 17 2003

RECEIVED
PCT
DATE
DOCKETED BY

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

STRAHER, Michael, P.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 06 November 2003 (06.11.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 26.WO1	
International application No. PCT/US03/11076	International filing date (day/month/year) 11 April 2003 (11.04.03)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SMITH, Brian SMITH, Jeffrey	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Change of the order of the inventors to list SMITH, Brian first followed by SMITH, Jeffrey.

4. A copy of this notification has been sent to:

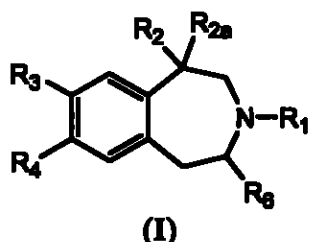
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8748
--	--

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



5

en donde:

R_1 es H o C_{1-8} alquilo;

R_2 es C_{1-8} alquilo, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alquilo, OH ó CH_2OH ;

R_{2a} es H;

10

o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, OH, arilo, o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

15

o R_3 y R_4 en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros teniendo un átomo O;

20

cada R_5 es independientemente C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo o alilo; y

R_6 es H o C_{1-8} alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

25

siempre que:

(A) si R_2 es metilo y R_1 y R_3 son ambos H, entonces R_4 no es tiazol, tiazol sustituido o un derivado de tiazol:

(B) si R_6 no es H, entonces R_3 y R_4 no pueden ser H;

(C) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser NHR_5 ó $N(R_5)_2$;

5 (D) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser imidazol, imidazol sustituido, o un derivado de imidazol; y

(E) si R_3 es OH, y R_1 es metilo, entonces R_2 no puede ser ciclopentilo, $-CH_2$ -ciclohexilo, ciclopropilmetilo o ciclohexilo.

10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_1 es H.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_1 es metilo.

15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_2 es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_2 es metilo o etilo.

20 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_2 y R_{2a} forman en conjunto
 $-CH_2-CH_2-$.

25 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es cloro.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es bromo.

30 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es perhaloalquilo.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R₃ es CF₃.
 - 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₃ es seleccionado del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo.
 - 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₄ es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o aliloxi.
 - 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₄ es seleccionado del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno o metilo.
 - 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₄ es fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C₁₋₈ alquilo, halógeno y alcoxi.
 - 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₃ y R₄ tomados en conjunto forman -O-CH=C(CH₃)-.
 - 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₃ es halógeno y R₄ es -OR₅ en donde R₅ es C₁₋₈ alquilo.
 - 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₃ es cloro o bromo y R₄ es metoxi.
 - 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₃ es halógeno y R₄ es aliloxi.

- 5 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es H y R_4 un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo, o R_4 es fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno y alcoxi.
- 10 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es H y R_4 es un pirazol disustituido o un fenilo monohalo-sustituido.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dichos sustituyentes de dicho pirazol son bromo y metilo.
- 15 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:
 R_2 es metilo, etilo, isopropilo o CH_2OH ; o R_2 y R_{2a} tomados en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;
 R_3 es H, halógeno, o un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;
20 R_4 es H, alcoxi, un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno y alcoxi;
25 o R_3 y R_4 tomados en conjunto forman $-O-CH=C(CH_3)-$; y
 R_6 es H o metilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o un hidrato del mismo.
- 30 23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:
 R_2 es metilo, etilo, isopropilo o CH_2OH ; o R_2 y R_{2a} tomados en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;
 R_3 es cloro, bromo o yodo;

R_4 es alcoxi; y

R_6 es H o metilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o un hidrato del mismo.

5

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R_1 es H;

R_2 es metilo;

R_3 es H, cloro, bromo o tiofeno;

10

R_4 es alcoxi, pirazoli-3-il o fenilo en donde dicho pirazol contiene opcionalmente hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo, y dicho fenilo contiene opcionalmente un solo sustituyente de halógeno; y

R_6 es H o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o un hidrato del mismo.

15

25. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

20

7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

25

N-propil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaíndeno;

7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

30

7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

- benzazepina;
8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
5 8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
10 8-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
15 7-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
7-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
7-(3-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
7-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
20 8-cloro-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
25 N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
30 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
7-(3-metoxifenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

- 7-(2,6-difluorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(2-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y
 8-bromo-1-metoximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-yodo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-metoxi-1-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y
 7-metoxi-1-metil-8-pentafluoroetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 5 8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 10 7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y
- 8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
- 15 28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 29. Un método para modular un receptor 5HT_{2C} que comprende contactar a dicho receptor con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27.
- 25 30. El método de la reivindicación 29 en donde dicho compuesto es un agonista de dicho receptor.
- 30 31. Un método de profilaxis o tratamiento para trastornos del sistema nervioso central; daños al sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha profilaxis o tratamiento, un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27.

- 5 32. Un método de acuerdo con la reivindicación 31 en donde los trastornos del sistema nervioso central son seleccionados del grupo consistente en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones relacionadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de la personalidad, 10 trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y el alcohol, obesidad, bulimia, 15 anorexia nerviosa y tensión premenstrual.
- 20 33. Un método para disminuir el consumo de alimentos de un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27.
- 25 34. Un método para inducir la saciedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27.
- 30 35. Un método para controlar el aumento de peso de un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27.

5

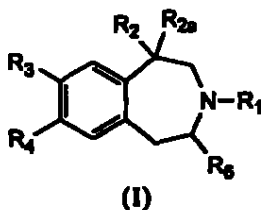
36. Un método de profilaxis o tratamiento de la obesidad que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha profilaxis o tratamiento, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27.

10

37. El método de reivindicación 36 que comprende además el paso de identificar a un paciente, que dicho paciente necesita la profilaxis o tratamiento para la obesidad, en donde dicho paso de identificación se realiza antes de administrar a dicho paciente la cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto.

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I):



5

wherein:

R_1 is H or C_{1-8} alkyl;

R_2 is C_{1-8} alkyl, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alkyl, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alkyl, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alkyl, OH, or CH_2OH ;

R_{2a} is H;

10

or R_2 and R_{2a} together form $-CH_2-CH_2-$;

R_3 and R_4 are each independently H, halogen, perhaloalkyl, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, OH, aryl, or heteroaryl, wherein said aryl can be optionally substituted with up to two substituents selected from C_{1-8} alkyl, halogen, perhalo alkyl, and alkoxy, and said heteroaryl can be optionally substituted with up to two substituents selected from halogen and C_{1-8} alkyl;

15

or R_3 and R_4 together with the atoms to which they are attached can form a 5- or 6-member heterocyclic ring having one O atom;

20

each R_5 is independently C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkenyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl or perhaloalkyl, or allyl; and

R_6 is H or C_{1-8} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof

provided that:

25

(A) if R_2 is methyl and R_1 and R_3 are both H, then R_4 is not thiazole, substituted thiazole or a thiazole derivative:

(B) if R_6 is other than H, then neither R_3 nor R_4 can be H;

(C) if R_1 and R_2 are methyl, and R_4 is H, then R_3 cannot be NHR_5 or $N(R_5)_2$;

(D) if R_1 and R_2 are methyl, and R_4 is H, then R_3 cannot be imidazole, substituted imidazole, or an imidazole derivative; and

5 (E) if R_3 is OH, and R_1 is methyl then R_2 cannot be cyclopentyl, $-CH_2$ -cyclohexyl, cyclopropylmethyl, or cyclohexyl.

- 2. The compound according to claim 1 wherein R_1 is H.
- 10 3. The compound according to claim 1 wherein R_1 is methyl.
- 4. The compound according to claim 1 wherein R_2 is methyl, ethyl, n-propyl or isopropyl.
- 15 5. The compound according to claim 1 wherein R_2 is methyl or ethyl.
- 6. The compound according to claim 1 wherein R_2 and R_{2a} together form
-CH₂-CH₂-.- 20 7. The compound according to claim 1 wherein R_3 is chlorine.
- 8. The compound according to claim 1 wherein R_3 is bromine.
- 25 9. The compound according to claim 1 wherein R_3 is perhaloalkyl.
- 10. The compound according to claim 9 wherein R_3 is CF₃.
- 11. The compound according to claim 1 wherein R_3 is selected from the group consisting of thiophenyl, furanyl, pyrrolyl, pyrazolyl and imidazolyl.
- 30

- 5
12. The compound according to claim 1 wherein R_4 is methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy or allyloxy.
- 10
13. The compound according to claim 1 wherein R_4 is selected from the group consisting of thiophenyl, furanyl, pyrrolyl, pyrazolyl and imidazolyl optionally substituted with one or two substituents selected from halogen or methyl.
- 15
14. The compound according to claim 1 wherein R_4 is phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from C_{1-4} alkyl, halogen, and alkoxy.
- 20
15. The compound according to claim 1 wherein R_3 and R_4 taken together form $-O-CH=C(CH_3)-$.
- 25
16. The compound according to claim 1 wherein R_3 is halogen and R_4 is $-OR_5$ wherein R_5 is C_{1-4} alkyl.
- 30
17. The compound according to claim 1 wherein R_3 is chlorine or bromine and R_4 is methoxy.
18. The compound according to claim 1 wherein R_3 is halogen and R_4 is allyloxy.
19. The compound according to claim 1 wherein R_3 is H and R_4 is 5-membered heteroaryl ring having up to two heteroatoms selected from O, N and S, and up to two substituents selected from halogen and C_{1-4} alkyl, or R_4 is phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from C_{1-4} alkyl, halogen, and alkoxy.

20. The compound according to claim 1 wherein R_3 is H and R_4 is a disubstituted pyrazole or monohalo-substituted phenyl.
- 5 21. The compound according to claim 1 wherein said substituents of said pyrazole are bromine and methyl.
22. The compound according to claim 1 wherein:
 R_2 is methyl, ethyl, isopropyl, or CH_2OH ; or R_2 and R_{2a}
10 taken together form $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
 R_3 is H, halogen, or a 5-membered heteroaryl ring having up to two heteroatoms selected from O, N and S, and up to two substituents selected from halogen and C_{1-4} alkyl;
 R_4 is H, alkoxy, a 5-membered heteroaryl ring having up to
15 two heteroatoms selected from O, N and S and up to two substituents selected from halogen and C_{1-4} alkyl, or phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from C_{1-4} alkyl, halogen, and alkoxy;
or R_3 and R_4 taken together form $-\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$; and
20 R_5 is H or methyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
23. The compound according to claim 1 wherein:
 R_2 is methyl, ethyl, isopropyl, or CH_2OH ; or R_2 and R_{2a}
25 taken together form $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
 R_3 is chlorine, bromine, or iodine;
 R_4 is alkoxy, and
 R_5 is H or methyl or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 30 24. The compound according to claim 1 wherein:

R₁ is H;

R₂ is methyl;

R₃ is H, chlorine, bromine, or thiophene;

R₄ is alkoxy, pyrazoly-3-yl or phenyl wherein said

5 pyrazole optionally has up to two substituents selected from halogen and C₁₋₄ alkyl, and said phenyl optionally has a single halogen substituent; and

R₆ is H or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

10

25. A compound of claim 1 selected from the group consisting of:

8-Bromo-7-hydroxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

7-Allyloxy-8-bromo-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

15

7-Benzoyloxy-8-bromo-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

8-Bromo-7-methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

8-Bromo-7-isopropoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

20

N-Propyl-8-bromo-7-methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

7-Hydroxy-8-iodo-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

7-Allyloxy-8-iodo-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

25

3,5-Dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-1-oxa-7-aza-cycloheptaindene;

7-Allyloxy-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

7-Methoxy-1-methyl-8-(2-thienyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

30

8-Cyano-7-methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

8-bromo-1-cyclopropyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-

- benzazepine;
- 8-bromo-1-hydroxymethyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 8-Bromo-1-isopropyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 5 8-Bromo-7-hydroxy-1-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 7-Allyloxy-8-bromo-1-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 10 8-Bromo-7-methoxy-1,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 7-Allyloxy-8-bromo-1,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 15 7-(2-Methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 7-(4-Bromo-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 7-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 20 8-Chloro-1-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 8-Bromo-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 8-Fluoro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 7-Fluoro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 7,8-Dichloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 25 N-Methyl-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 1-Methyl-7-trifluoromethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 8-Iodo-1-methyl-7-trifluoromethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- N-Propyl-8-iodo-7-methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
- 30 1-Ethyl-8-iodo-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;

7-(3-Methoxyphenyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 7-(2,6-difluorophenyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 5 7-(2-fluorophenyl)-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 7-(2-Trifluoromethylphenyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 10 7-(3-Trifluoromethylphenyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 7-(4-Trifluoromethylphenyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 8-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 and
 15 8-bromo-1-methoxymethyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

26. A compound according to claim 1 selected from the group
 20 consisting of:
 8-Bromo-7-methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 8-Chloro-7-methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 8-Iodo-7-methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 N-Methyl-8-bromo-7-methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 25 8-Bromo-1-ethyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 8-Chloro-1-ethyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 8-Iodo-1-ethyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
 7-Methoxy-1-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine; and
 30

32

7-Methoxy-1-methyl-8-pentafluoroethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

- 5 27. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
- 8-Chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
8-Bromo-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
8-Iodo-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
10 8-Trifluoromethyl-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
8-Trifluoromethyl-1-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
8-Chloro-1-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
8-Bromo-1-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
8-Iodo-1-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
15 7,8-Dichloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
7,8-Dichloro-1-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
8-Chloro-7-fluoro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine;
and
8-Chloro-7-fluoro-1-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine; or
20 a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
28. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1, 25, 26 and 27 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
- 25 29. A method of modulating a 5HT_{2C} receptor comprising contacting said receptor with a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of claims 1, 25, 26 and 27.
- 30 30. The method of claim 29 wherein said compound is an agonist of said receptor.

...

35

31. A method of prophylaxis or treatment of disorders of the central nervous system; damage to the central nervous system; cardiovascular disorders; gastrointestinal disorders; diabetes insipidus, and sleep apnea comprising administering to a patient in need of such prophylaxis or treatment an effective dose of a compound as in any one of claims 1, 25, 26 and 27.
32. A method according to claim 31 wherein the disorders of the central nervous system are selected the group consisting of depression, atypical depression, bipolar disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, social phobias or panic states, sleep disorders, sexual dysfunction, psychoses, schizophrenia, migraine and other conditions associated with cephalic pain or other pain, raised intracranial pressure, epilepsy, personality disorders, age-related behavioral disorders, behavioral disorders associated with dementia, organic mental disorders, mental disorders in childhood, aggressivity, age-related memory disorders, chronic fatigue syndrome, drug and alcohol addiction, obesity, bulimia, anorexia nervosa and premenstrual tension.
33. A method of decreasing food intake of a mammal comprising administering to said mammal a pharmaceutically effective amount of a compound as in any one of claims 1, 25, 26 and 27.
34. A method of inducing satiety in a mammal comprising administering to said mammal a pharmaceutically effective amount of a compound as in any one of claims 1, 25, 26 and 27.

34

35. A method of controlling weight gain of a mammal comprising administering to said mammal a pharmaceutically effective amount of a compound as in any one of claims 1, 25, 26 and 27.
- 5 36. A method of prophylaxis or treatment of obesity comprising administering to a patient in need of such prophylaxis or treatment a pharmaceutically effective amount of a compound as in any one of claims 1, 25, 26 and 27.
- 10 37. The method of claim 36 further comprising the step of identifying a subject, said subject being in need of prophylaxis or treatment for obesity, wherein said identifying step is performed prior to administering to said subject said pharmaceutically effective amount of said compound.

37

PATENT COOPERATION TREATY

NOV - 4 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

DUE DATE 10/12/04 - Nat. Phase
PCT DATE 8V
DOCKETED BY 8V

To:
MICHAEL P. STRAHER
COZEN O'CONNOR
1900 MARKET STREET
PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 19103

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing (day/month/year) **31 OCT 2003**

Applicant's or agent's file reference
28.WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US03/11078

International filing date (day/month/year)
11 Apr 2003

Priority date (day/month/year)
12 Apr 2002

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

05 Sep 2003

(05-09-03)

2. That date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

- ☐ (if applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/
Mail Stop PCT, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Authorized officer
Tyetta Staton

Facsimile No. 703-305-3230
Form PCT/IPEA/402 (July 1998)

Telephone No. 703-305-3671

SS

COPY SENT TO CLIENT

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

36

Remitente:
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: COZEN O'CONNOR 1900 MARKET STREET PHILADELPHIA, PA 19103		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Registro de referencia del solicitante o agente 26.WO1 136012		Fecha de envío (día/mes/año) 23 de Septiembre de 2004	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/11076		Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11 de Abril de 2003 (11.04.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12 de Abril de 2003 (12.04.2003)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): C07D 223/14, 223/16, 487/00, 491/00, 513/00; A61K 31/55 y US Cl.: 540/543, 586, 593; 514/212.02, 215, 217.01			
Solicitante ARENA PHARMACEUTICALS, INC.			
1. Esta opinión escrita la redacta primera (primera, etc.) la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases de opinión - II ☐ Prioridad - III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 12 de Agosto de 2005 (12.08.2005)			
Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Buzón de PCT, Attn: IPEA/US Comisionado para Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimil No. (703) 305-3230		Funcionario autorizado/Examinador Bruck Kifle, Ph. D. Teléfono No. 703 308 1235	

39

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
 páginas 1-78 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☒ las reivindicaciones:
 páginas 79-88 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☒ los dibujos:
 páginas 1-7 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:
 páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
- ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
- ☐ los dibujos, página/fig. NINGUNA

5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "presentadas originalmente"

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 28-37	SI
	Reivindicaciones 1-27	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-37	NO
Aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones 1-37	SI
	Reivindicaciones	NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

A las reivindicaciones 1-27 les falta novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT según lo anticipa Hoegerle et al. (US 3.652.543). Las reivindicaciones leídas en los compuestos en la columna 8, líneas 25-35.

A las reivindicaciones 1-27 les falta novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT según lo anticipa Holden et al. (US 4.111.957). Las reivindicaciones leídas en el compuesto en la columna 8, líneas 26-27.

A las reivindicaciones 1-27 les falta novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT según lo anticipa Effland et al. (US 4.988.690). Las reivindicaciones leídas en el compuesto en la columna 12, líneas 31-32.

A las reivindicaciones 1-37 les falta nivel inventivo bajo el Artículo 33(3) del PCT por ser obvias sobre Berger et al. (US 5.015.639). La referencia enseña un grupo genérico de compuestos estructuralmente similares (ver las columnas 1-2, compuestos de fórmula I y las definiciones de las variables). Las reivindicaciones difieren al citar un género más limitado. Sin embargo, una persona experta en la técnica estaría motivada para seleccionar cualquier compuesto del género de la referencia y llegar a las reivindicaciones instantáneas porque la referencia enseña la equivalencia de todos los compuestos adoptados por el compuesto de la técnica anterior de la fórmula I.

Las reivindicaciones 1-37 cumplen con los criterios expresados en el Artículo 33(4) del PCT, y por lo tanto tienen aplicabilidad industrial porque la materia objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria.

_____ NUEVAS CITACIONES _____

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No.
PCT/US03/11076

Casilla adicional
(para ser usada cuando no hay espacio suficientes en las casillas)

LIMITE DE TIEMPO:

El límite de tiempo expresado para respuesta a una Opinión Escrita no puede ser extendido. 37 CFR 1.484(d). Cualquer respuesta recibida después de la expiración del límite de tiempo expresado en la Opinión Escrita no se considerará para preparar el Reporte del Examen Preliminar Internacional.

PATENT COOPERATION TREATY

SEP 28 2004

From the
 INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

DUE DATE 10-23-04
 MAX DATE 10-23-04
 PCT DOCKETED BY 7m

To:
 COZEN O'CONNOR
 1900 MARKET STREET
 PHILADELPHIA, PA 19103

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of Mailing (day/month/year) 28 SEP 2004	
Applicant's or agent's file reference 26.WO1 136012	REPLY DUE within 3 months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/US03/11076	International filing date (day/month/year) 11 April 2003 (11.04.2003)
Priority date (day/month/year) 12 April 2003 (12.04.2003)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): C07D 223/14, 223/16, 487/00, 491/00, 513/00; A61K 31/55 and US Cl.: 540/543, 586, 593; 514/212.02, 215, 217.01	
Applicant ARENA PHARMACEUTICALS, INC.	

- This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
 For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 btr.
 For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 12 August 2005 (12.08.2005)

Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Bruck Kille, <u>Valerie Bell Harris</u> Telephone No. 703-305-3230 <u>(570)272-1402 for</u>
--	--

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet)(July 1998)

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/US93/11076

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-78, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 79-88, as originally filed
 pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1-7, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/11076

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>28-37</u>	YES
	Claims <u>1-27</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims _____	YES
	Claims <u>1-37</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-37</u>	YES
	Claims _____	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-27 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Hoegerle et al. (US 3,632,543). The claims read on the compounds in column 8, lines 25-35.

Claims 1-27 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Holden et al. (US 4,111,957). The claims read on the compound in column 8, lines 26-27.

Claims 1-27 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Effland et al. (US 4,988,690). The claims read on the compound in column 12, lines 31-32.

Claims 1-37 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Berger et al. (US 5,015,639). The reference teaches a generic group of structurally similar compounds (see cols 1-2, compounds of formula I and definitions of the variables). The claims differ by citing a more limited genus. However, one skilled in the art would be motivated to select any compound from the genus of the reference and arrive at the instant claims because the reference teaches the equivalence of all of the compounds embraced by the prior art compound of formula I.

Claims 1-37 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NEW CITATIONS

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/11076

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:

The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

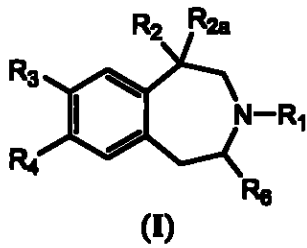
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

MODULADORES DEL RECEPTOR 5HT_{2C}

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con los nuevos compuestos de la
Fórmula (I):



los cuales actúan como moduladores del receptor 5HT_{2C}. Estos compuestos son
útiles en composiciones farmacéuticas cuyo uso incluye el tratamiento de la
obesidad.

10

MODULADORES DEL RECEPTOR 5HT_{2C}

Remisión a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reclama derecho de preferencia de la solicitud provisional de los EE.UU. número 60/372,058, presentada el 12 de abril de 2002; solicitud provisional de patente de los EE.UU. número 60/405,495, presentada el 23 de agosto de 2002, solicitud provisional de patente de los EE.UU. número 60/434,607, presentada el 18 de diciembre de 2002, y la solicitud no provisional de patente de los EE.UU. número (aún sin asignar), presentada el 10 de abril de 10 2003, las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención concierne a los compuestos que actúan como moduladores de los receptores 5HT_{2C}, a las composiciones incluyendo los compuestos, y a los métodos para la utilización de dichos compuestos.

15 Antecedentes de la invención

La obesidad es un trastorno que amenaza la vida en el cual existe un aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad que surge de enfermedades concomitantes como la diabetes tipo II, hipertensión, derrame cerebral, cáncer y enfermedad de la vesícula biliar.

20 La obesidad es hoy en día un tema importante del cuidado de la salud en el mundo occidental y lo es cada vez más en algunos países del tercer mundo. El aumento en el número de personas obesas se debe en gran parte a una mayor preferencia por alimentos con alto contenido de grasa, aunque también, y esto puede ser un factor más importante, a la disminución de la actividad en la vida de la mayoría de las personas. En los últimos 10 años ha habido un aumento del 30% 25 en la incidencia de obesidad en los EE.UU., y ahora cerca del 30% de la población de los EE.UU. es considerada obesa.

El hecho de que alguien sea clasificado como con sobrepeso u obeso, se determina generalmente basándose en su índice de masa corporal (IMC), el cual 30 se calcula dividiendo el peso del cuerpo (kg) entre la estatura al cuadrado (m²). De este modo, las unidades del IMC son kg/m² y es posible calcular el rango del IMC asociado con la mortalidad mínima en cada década de la vida. El sobrepeso se define como un IMC en el rango de 25-30 kg/m², y la obesidad como un IMC mayor a 30 kg/m² (ver TABLA a continuación).

**CLASIFICACIÓN DE PESO POR
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)**

IMC	CLASIFICACIÓN
< 18.5	Bajo peso
18.5-24.9	Peso normal
25.0-29.9	Sobrepeso
30.0-34.9	Obesidad (clase I)
35.0-39.9	Obesidad (clase II)
>40	Obesidad extrema (clase III)

5 A medida que aumenta el IMC, aumenta el riesgo de muerte por una
variedad de causas independientes de otros factores de riesgo. Las enfermedades
más comunes relacionadas con la obesidad son las enfermedades cardiovasculares
(principalmente la hipertensión), la diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la
diabetes), las enfermedades de la vesícula biliar (principalmente el cáncer) y
enfermedades de reproducción. Los estudios han demostrado que incluso una
10 modesta reducción en el peso corporal puede corresponder a una reducción
significativa en el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria.

Sin embargo, hay problemas con la definición del IMC ya que no toma en
cuenta la proporción de masa corporal que es músculo en relación con la grasa
(tejido adiposo). Para dar razón de esto, la obesidad también puede definirse
15 sobre la base del contenido de grasa corporal: mayor al 25% en hombres y al 30%
en mujeres.

La obesidad también aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar
enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, las enfermedades
ateromatosas y la insuficiencia cardíaca se encuentran al frente de las complicaciones
20 cardiovasculares provocadas por la obesidad. Se estima que si toda la población
tuviera un peso ideal, el riesgo de sufrir una insuficiencia coronaria disminuiría 25%
y el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca y accidentes cerebro vasculares
disminuiría 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en personas
menores de 50 años de edad con 30% de sobrepeso. El paciente con diabetes
25 enfrenta una reducción del 30% en sus expectativas de vida. Después de los 45 años
de edad, las personas con diabetes tienen cerca de tres veces más probabilidades de
contraer una enfermedad cardíaca significativa que las personas sin diabetes, y hasta
cinco veces más de sufrir un derrame cerebral. Estos descubrimientos remarcen las
interrelaciones entre los factores de riesgo de desarrollar diabetes no dependiente de

insulina (NIDDM) y la enfermedad coronaria, y el valor potencial de un enfoque integrado para la prevención de estas enfermedades basándose en la prevención de la obesidad (Perry, I.J., y otros, *BMJ* 310, 560-564 (1995)).

5 La diabetes también ha sido implicada en el desarrollo de enfermedades renales, enfermedades de la vista y problemas del sistema nervioso. La enfermedad del riñón, también llamada nefropatía, ocurre cuando el "mecanismo de filtro" del riñón se daña y la proteína se filtra a la orina en cantidades excesivas haciendo fallar finalmente al riñón. La diabetes es también una causa principal de daños a la retina en la parte posterior del ojo y aumenta el riesgo de desarrollar cataratas y glaucoma. 10 Por último, la diabetes está asociada con los daños al sistema nervioso, especialmente en las piernas y los pies, lo cual interfiere con la capacidad de sentir dolor y contribuye a contraer graves infecciones. En conjunto, las complicaciones por diabetes son una de las principales causas de muerte en el país.

15 La primera línea de tratamiento es ofrecer a los pacientes consejos para mejorar la dieta y el estilo de vida, como reducir el contenido de grasa en sus dietas y aumentar la actividad física. Sin embargo, muchos pacientes encuentran esto difícil de realizar y necesitan ayuda adicional de terapia con medicamentos para mantener los resultados de estos esfuerzos.

20 La mayoría de los productos comercializados actualmente ha fracasado como tratamiento para la obesidad debido a una falta de eficiencia o perfiles inaceptables de efectos secundarios. El medicamento más exitoso hasta ahora ha sido de acción indirecta 5-hidroxitriptamina (5-HT) d-fenfluramina agonista (ReduxTM), pero los informes de defectos en las válvulas cardíacas hasta en un tercio de los pacientes condujeron a su retiro por la FDA en 1998.

25 Además, se han lanzado recientemente en los EE.UU. y Europa dos nuevos medicamentos: Orlistat (XenicalTM), un medicamento que previene la absorción de grasa por la inhibición de lipasa pancreática, y Sibutramina (ReductilTM), un inhibidor de recaptación de la 5-HT/noradrenalina. Sin embargo, los efectos secundarios relacionados con estos productos podrían limitar su 30 utilización a largo plazo. Se ha informado que el tratamiento con XenicalTM provoca malestares gastrointestinales en ciertos pacientes, mientras que la Sibutramina ha sido relacionada con un aumento de la presión arterial en algunos pacientes.

35 La neurotransmisión de la serotonina (5-HT) tiene un papel importante en numerosos procesos fisiológicos en trastornos tanto de salud como psiquiátricos. La 5-HT ha sido implicada durante cierto tiempo en la regulación del

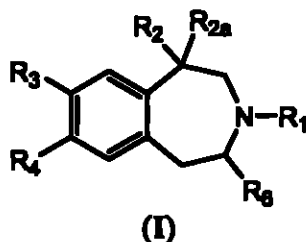
comportamiento alimenticio. La 5-HT parece funcionar provocando una sensación de saciedad, por lo que se deja de comer más pronto y se consumen así menos calorías. Se ha demostrado que una acción estimulante de la 5-HT sobre el receptor $5HT_{2c}$ desempeña un papel importante en el control del consumo de alimentos y el efecto contra la obesidad de la d-fenfluramina. Ya que el receptor $5-HT_{2c}$ se manifiesta en alta densidad en el cerebro (notablemente en las estructuras límbicas, en las vías extrapiramidales, en el tálamo e hipotálamo, esto es, el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) y el núcleo dorso medial del hipotálamo (DMH), y predominantemente el plexo coroide), y se manifiesta en baja densidad o se encuentra ausente en los tejidos periféricos, un receptor selectivo agonista $5-HT_{2c}$ puede ser un agente más eficaz y seguro contra la obesidad. Además, los ratones transgénicos con $5-HT_{2c}$ tienen sobrepeso con deterioro cognoscitivo y susceptibilidad a sufrir convulsiones.

Se cree que el $5HT_{2c}$ podría desempeñar un papel en el trastorno obsesivo-compulsivo, ciertas formas de depresión y la epilepsia. Por consiguiente, los agonistas pueden tener propiedades contra el pánico y propiedades útiles para el tratamiento de la disfunción sexual.

En suma, el receptor $5HT_{2c}$ es un receptor confirmado y bien aceptado dirigido al tratamiento de la obesidad y los trastornos psiquiátricos, y puede notarse que existe una necesidad de agonistas selectivos $5HT_{2c}$ que disminuyan con seguridad el consumo de alimentos y el peso corporal. La presente invención está dirigida a éstos, así como a otros fines importantes.

Resumen de la invención

La presente invención, en un aspecto, se relaciona con los compuestos representados por la Fórmula (I):



en donde:

- R_1 es H o C_{1-8} alquilo;
- R_2 es C_{1-8} alquilo, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alquilo, o CH_2OH ;
- R_{2a} es H o CH_3 ;
- o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

5 R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, halógeno, perhalo alquilo, (de preferencia CF_3), CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, arilo, o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos átomos sustituyentes seleccionados de C_{1-3} alquilo, halógeno y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos átomos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-3} alquilo;

o R_3 y R_4 en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros teniendo un átomo O;

10 cada R_5 es independientemente C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo; y

R_6 es H o C_{1-3} alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

siempre que:

15 (A) si R_2 es metilo y R_1 y R_3 son ambos H, entonces R_4 no es tiazol, tiazol sustituido o un derivado de tiazol:

(B) si R_6 no es H, entonces R_3 y R_4 no pueden ser H;

(C) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser NHR_5 ó $N(R_5)_2$;

20 (D) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser imidazol, imidazol sustituido, o un derivado de imidazol; y

(E) si R_3 es OH, y R_1 es metilo, entonces R_2 no puede ser ciclopentilo, -CH₂-ciclohexilo, ciclopropilmetilo, o ciclohexilo.

25 En algunas incorporaciones de los compuestos y métodos de la invención, cuando R_1 , R_{2a} , R_3 y R_6 son H y R_2 es metilo, entonces R_4 no puede ser un átomo de cloro.

En otras incorporaciones de los compuestos y métodos de la invención, cuando R_1 , R_{2a} , R_3 y R_6 son H y R_2 es metilo, entonces R_4 puede ser un átomo de cloro.

30 En algunas incorporaciones alternas de los compuestos de la Fórmula (I), si R_4 es OR_5 , entonces R_2 no puede ser alquilo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_1 es H. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_1 es C_{1-3} alquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_1 es metilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_1 es n-propilo.

35

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_2 es C_{1-3} alquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_2 es metilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_2 es etilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_2 es isopropilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es halógeno. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es cloro. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es bromo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es yodo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es perhaloalquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es CF_3 . En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es un anillo heteroarilo de 5 miembros contando con hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S. En algunas incorporaciones, R_3 es un radical derivado del tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_4 es perhaloalquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_4 es CF_3 . En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_4 es $-OR_5$. En algunas incorporaciones R_5 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o alilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_5 es metilo o alilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_4 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-3} alquilo. En algunas incorporaciones, R_4 es un radical derivado de tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo, los cuales pueden ser mono- o disustituidos seleccionados de halógeno o metilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_4 es fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-3} alquilo, halógeno y alcoxi. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 y R_4 tomados en conjunto forman $-O-CH=C(CH_3)-$.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es halógeno y R_4 es $-OR_5$ donde R_5 es C_{1-3} alquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es cloro y R_4 es $-OR_5$ donde R_5 es C_{1-3} alquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es bromo y R_4 es $-OR_5$.

donde R_5 es C_{1-8} alquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es yodo y R_4 es $-OR_5$ donde R_5 es C_{1-8} alquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es halógeno y R_4 es metoxi. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es halógeno y R_4 es aliloxi.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es H y R_4 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo, o R_4 es fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno y alcoxi.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es H y R_4 es pirazol disustituido o fenilo de un sustituyente de halógeno. En algunas de tales incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), los sustituyentes del pirazol son bromo y metilo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 . En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es C_{1-8} alquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es arilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es heteroarilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es arilalquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es arilmetilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es heteroarilalquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es heteroarilmetilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es perhaloalquilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es OR_5 en donde R_5 es alilo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I):

R_2 es metilo, etilo, isopropilo o CH_2OH ; o R_2 y R_{2a} tomados en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

R_3 es H, halógeno, o un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

R_4 es H, alcoxi, un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S y hasta dos sustituyentes seleccionados

de halógeno y C₁₋₈ alquilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C₁₋₈ alquilo, halógeno y alcoxi;

o R₃ y R₄ tomados en conjunto forman -O-CH=C(CH₃)-; y

5 R₆ es H o metilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o un hidrato del mismo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I):

R₂ es metilo, etilo, isopropilo o CH₂OH; o R₂ y R_{2a} tomados en conjunto forman -CH₂-CH₂-;

R₃ es cloro, bromo o yodo;

10 R₄ es alcoxi; y

R₆ es H o metilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o un hidrato del mismo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I):

15 R₁ es H;

R₂ es metilo;

R₃ es H, cloro, bromo o tiofeno;

R₄ es alcoxi, pirazoli-3-il o fenilo en donde dicho pirazol contiene opcionalmente hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C₁₋₈ alquilo, y dicho fenilo contiene opcionalmente un solo sustituyente de halógeno; y

20 R₆ es H; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o un hidrato del mismo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), el compuesto es un miembro del grupo que consta de: 8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-benziloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; N-propil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindene; 7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-

tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(3-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-cloro-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(3-metoxifenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2,6-difluorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y 8-bromo-1-metoximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), el compuesto es un miembro del grupo que consta de: 8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-yodo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-metoxi-1-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y 7-metoxi-1-metil-8-pentafluoroetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un hidrato del mismo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), el compuesto es un miembro del grupo que consta de: 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; y 8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un hidrato del mismo.

La presente invención también provee composiciones que abarcan uno o más compuestos de la invención, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La presente invención provee además métodos para modular un receptor 5HT_{2C} que abarque el contacto de dicho receptor con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención. Preferentemente, que dicho compuesto sea un agonista de dicho receptor.

La presente invención provee además métodos de profilaxis o tratamiento para trastornos del sistema nervioso central; daños al sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño que comprende la administración de una dosis eficaz de un compuesto de la invención a un paciente que necesita de dicha profilaxis o tratamiento.

En algunas incorporaciones, los trastornos del sistema nervioso central incluyen depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones relacionadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos mentales relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y el alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual. En algunas incorporaciones, los trastornos del sistema nervioso central son la obesidad.

En algunas incorporaciones, el daño al sistema nervioso central es por traumatismo, derrame cerebral, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades del sistema nervioso central tóxicas o infectivas, incluyendo la encefalitis y la meningitis.

5 En algunas incorporaciones, el trastorno cardiovascular trombosis. En incorporaciones ulteriores, el trastorno gastrointestinal es la disfunción de la motilidad gastrointestinal.

La presente invención provee además métodos para disminuir el consumo de alimentos de un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención.

La presente invención provee además métodos para provocar saciedad en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención.

15 La presente invención provee además métodos para controlar el aumento de peso de un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención.

La presente invención provee además métodos para tratar la obesidad que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención, a un paciente que necesite tal tratamiento.

En algunas incorporaciones, algunos de los métodos antes mencionados de la invención comprenden además el paso de identificar al paciente, que tal paciente tiene la necesidad de disminuir su consumo de alimentos, controlar su aumento de peso o tratar su obesidad, y en donde dicho paso de identificación se realiza antes de administrar al paciente dicha cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto o composición de la invención.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en un método de profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; daños al sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño. En algunas incorporaciones, los trastornos del sistema nervioso central se

5 seleccionan del grupo consistente en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones relacionadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y el alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual. En algunas 10 incorporaciones el trastorno es la obesidad.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; daños al sistema nervioso 15 central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño. En algunas incorporaciones, los trastornos del sistema nervioso central se seleccionan del grupo consistente en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones relacionadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, 20 trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y el alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual. En algunas incorporaciones el trastorno es la obesidad. 25

En algunas incorporaciones, la invención proporciona métodos para el alivio de un síntoma de cualquiera de las enfermedades, condiciones o trastornos 30 mencionados aquí.

Los solicitantes se reservan el derecho a excluir alguno o más de los compuestos de cualquiera de las incorporaciones de la invención. El solicitante se reserva además el derecho a excluir cualquier trastorno de cualquiera de las incorporaciones de la invención.

35 **Breve descripción de las ilustraciones**

Las ilustraciones 1A a 1G muestran los efectos de siete compuestos distintos de la invención sobre el consumo de alimentos en ratas privadas de alimentos.

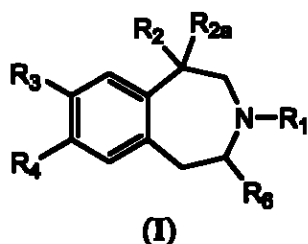
Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se relaciona con compuestos agonistas de los receptores 5HT_{2C}, y los métodos de modular los receptores 5HT_{2C} al contactar los receptores con uno o más compuestos de la invención. La presente invención también se relaciona con los métodos para disminuir el consumo de alimentos controlando el aumento de peso o tratando la obesidad, usando compuestos de la
10 invención.

El término "antagonista" quiere decir mitades que se enlazan competitivamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero el cual no activa la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y puede así inhibir las respuestas intracelulares de los
15 agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular inicial en ausencia de un agonista o agonista parcial. De la manera en que se usa aquí, el término "agonista" quiere decir mitades que activan la respuesta intracelular cuando se enlazan con el receptor, o aumentan el enlace de GTP (5' -trifosfato de guanosina) a las membranas. En el contexto de la presente
20 invención, una composición farmacéutica que comprenda un agonista del receptor 5HT_{2C} de la invención puede ser utilizada para modular la actividad del receptor 5HT_{2C}, disminuyendo el consumo de alimentos, provocando la saciedad (esto es, la sensación de estar lleno), controlando el aumento de peso, tratando la obesidad, disminuyendo el peso corporal o afectando el metabolismo de tal manera que el
25 receptor pierde peso o mantiene su peso. Tales composiciones farmacéuticas pueden ser usadas en el contexto de los trastornos o enfermedades donde el aumento de peso es un componente de la enfermedad o trastorno como, por ejemplo, la obesidad.

De la manera en que se usa aquí, el término "contacto" o "contactando" significará reunir las mitades indicadas, ya sea en un sistema in vitro o en un
30 sistema in vivo. De este modo, "contactando" un receptor 5HT_{2C} con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la invención a un animal que tiene un receptor 5HT_{2C}, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contenga una
35 preparación celular o más purificada conteniendo un receptor 5HT_{2C}.

Los compuestos de la invención incluyen aquellos que contengan la Fórmula (I) que aparece a continuación:



en donde:

5 R_1 es H o C_{1-8} alquilo;

R_2 es C_{1-8} alquilo, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alquilo, o CH_2OH ;

R_{2a} es H; o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, halógeno, perhalo alquilo, (de preferencia CF_3), CN , OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, arilo, o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos átomos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos átomos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

15 o R_3 y R_4 en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros teniendo un átomo O;

cada R_5 es independientemente C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo; y

20 R_6 es H o C_{1-8} alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

siempre que:

(A) si R_2 es metilo y R_1 y R_3 son ambos H, entonces R_4 no es tiazol, tiazol sustituido o un derivado de tiazol;

(B) si R_6 no es H, entonces R_3 y R_4 no pueden ser H;

25 (C) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser NHR_5 ó $N(R_5)_2$;

(D) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser imidazol, imidazol sustituido, o un derivado de imidazol; y

30 (E) si R_3 es OH, y R_1 es metilo, entonces R_2 no puede ser ciclopentilo, $-CH_2$ -ciclohexilo, ciclopropilmetilo, o ciclohexilo;

o siempre que (A), (B), (C), (D) arriba, y R_4 son OR_5 , entonces R_2 no puede ser alquilo.

En algunas incorporaciones de los compuestos y métodos de la invención, cuando R_1 , R_{2a} , R_3 y R_6 son H y R_2 es metilo, entonces R_4 no puede ser un átomo de cloro.

5 En otras incorporaciones de los compuestos y métodos de la invención, cuando R_1 , R_{2a} , R_3 y R_6 son H y R_2 es metilo, entonces R_4 puede ser un átomo de cloro.

En algunas incorporaciones, si R_4 es OR_5 , entonces R_2 no puede ser ciclopentilo, $-CH_2$ -ciclohexilo, 3,3-dimetil-2-alilo, 3,3-dimetil-2-metilalilo, 2-metilalilo, 2-butenilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilo o alilo.

10 Se apreciará que los compuestos de la Fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales, y existen como enantiómeros o diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende a todos estos enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. La Fórmula (I) y las fórmulas a continuación tienen la finalidad de representar todos los isómeros y
15 mezclas de los mismos, a menos que se afirme o muestre lo contrario.

De la manera en que se usa aquí, el término "alquilo" tiene la finalidad de denotar los grupos de hidrocarburos incluyendo hidrocarburos de cadenas lineales, ramificados y cíclicos, incluyendo, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, terbutilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, n-pentilo, isopentilo, terpentilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, n-hexilo, ciclohexilo y similares. En toda esta especificación deberá entenderse que el término alquilo tiene la finalidad de abarcar tanto los grupos de hidrocarburos no cíclicos como los grupos de hidrocarburos cíclicos. En algunas incorporaciones de los compuestos de la invención, los grupos alquilo no son cíclicos. En otras
20 incorporaciones, los grupos alquilo son cíclicos, y en otras más los grupos alquilo son tanto cíclicos como no cíclicos. Donde no se especifique preferencia, el término "alquilo" tiene la finalidad de denotar grupos que son tanto cíclicos como no cíclicos.

De la manera en que se usa aquí, el término "alquenilo" tiene la finalidad de denotar a los compuestos de hidrocarburos incluyendo hidrocarburos de cadenas lineales, ramificados y cíclicos que contienen al menos doble enlace, incluyendo, entre otros, alilo, 2-metil-alilo, 4-but-3-enilo, 4-hex-5-enilo, 3-metil-but-2-enilo, ciclohex-2-enilo y similares.

De la manera en que se usa aquí, el término "halógeno" tiene su
35 significado normal de siete elementos de la tabla periódica, incluyendo F, Cl, Br e I.

El término "alcoxi" tiene la finalidad de denotar los sustituyentes de la fórmula -O-alquilo, incluyendo -O-alilo. El término "inferior" cuando se utiliza en relación con sustituyentes como el alquilo indica 6 carbonos o menos.

5 El término "arilalquilo" o "aralquilo" tiene la finalidad de denotar un grupo alquilo que lleva un sustituyente arilo, por ejemplo, un grupo bencilo. El término "alquilarilo" o "alcarilo" tiene la finalidad de denotar un grupo arilo que lleva un sustituyente alquilo, por ejemplo, un grupo 4-metilfenilo.

10 De la manera en que se usa aquí, el término "arilo" quiere decir grupos aromáticos monocíclicos y policíclicos. Aun cuando los grupos arilo pueden incluir hasta 3 átomos de carbono como mínimo, los grupos arilo preferidos tienen de 6 a cerca de 14 átomos de carbono; preferiblemente, de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, antracil, fenantril y pireno.

15 El término "heteroarilo" tiene la finalidad de denotar un grupo arilo que contiene al menos uno, y preferentemente átomos "hetero" de uno a cuatro anillos (esto es, no carbono, por ejemplo, O, N o S). Ejemplos de grupos "heteroarilo" son radicales derivados de compuestos de anillos arilo de 5 y 6 miembros, con uno a cuatro átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, furano, pirano, tiofeno, 20 bencimidazol, quinolina, isoquinolina, oxazol, tiazol y tiadiazol.

De la manera en que se usa aquí, el término heteroarilalquilo significa un grupo alquilo que lleva un sustituyente heteroarilo, por ejemplo, un grupo que tenga la estructura -CH₂-pirrol-2-ilo.

25 El término "tiazol sustituido" significa un radical derivado del tiazol que lleva al menos un grupo sustituyente. El término "derivado de tiazol" significa un sistema de anillos fusionados en el cual uno de los anillos fusionados es tiazol.

30 El término "imidazol sustituido" significa un radical derivado del imidazol que lleva al menos un grupo sustituyente. El término "derivado de imidazol" significa un sistema de anillos fusionados en el cual uno de los anillos fusionados es imidazol.

35 En algunas incorporaciones de la invención, R₄ es OR₅. En algunas de tales incorporaciones, R₂ no puede ser ciclopentilo, -CH₂-ciclohexilo, 3,3-dimetil-2-alilo, 3,3-dimetil-2-metilalilo, 2-metilalilo, 2-butenilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilo, o alilo. En otras de estas incorporaciones, R₂ no puede ser alquilo.

En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_3 es halógeno y R_4 es

5 $-OR_5$. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_5 es alilo, 2-metil-alilo, 4-but-3-enilo, 4-hex-5-enilo, 3-metil-but-2-enilo o ciclohex-2-enilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_5 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o alilo. En algunas incorporaciones de los compuestos de la Fórmula (I), R_5 es metilo o alilo.

10 Ciertos sustituyentes de los compuestos mencionados aquí pueden ser sustituidos opcionalmente, esto es, pueden llevar opcionalmente más grupos sustituyentes. Algunos grupos sustituyentes preferidos incluyen halógeno, alquilo inferior (incluyendo, entre otros, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, tert-butilo, y metilciclopropilo), alcoxi, mono-, di- o trihaloalcoxi (esto es, $-O-CX_3$ donde X es halógeno), $-(CH_2)_yNH_2$, $-(CH_2)_yNHBoc$, $-N(R_{4a})(R_{4b})$, fenilo, metoxipenilo y naftilo.

15 En varios lugares en la presente especificación, los sustituyentes de compuestos de la invención se exponen en grupos o en rangos. Es finalidad específica que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "C₁₋₈ alquilo" tiene la finalidad específica de exponer individualmente el metilo, etilo, C₃ alquilo, C₄ alquilo, C₅ alquilo, C₆ alquilo, C₇ alquilo y C₈ alquilo.

En una incorporación preferida, los compuestos de la Fórmula (I) son seleccionados de:

8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-
alliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-benziloxi-8-
25 bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-7-etoxi-1-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-3-benzazepina; N-propil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepina; 7-alliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 3,5-
30 dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindene; 7-alliloxi-8-cloro-1-
metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-3-benzazepina; 8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepina; 8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepina; 8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
35 benzazepina; 8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; 7-alliloxi-8-

bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-alliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(3-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-cloro-1-hidroxil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(3-metoxifenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2,6-difluorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(2-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y 8-bromo-1-metoximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

En una incorporación preferida, los compuestos de la Fórmula (I) son seleccionados de:

N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-yodo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-7-metoxi-1-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y N-metil-7-metoxi-1-metil-8-pentafluoroetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un hidrato del mismo.

En una incorporación preferida, los compuestos de la Fórmula (I) son seleccionados de:

N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y N-metil-8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un hidrato del mismo.

En una incorporación preferida, los compuestos de la Fórmula (I) son seleccionados de:

8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-chloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-yodo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7-metoxi-1-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y 7-metoxi-1-metil-8-pentafluoroetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un hidrato del mismo.

En una incorporación preferida, los compuestos de la Fórmula (I) son seleccionados de:

8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y 8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un hidrato del mismo.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos

asimétricos de carbono, para que los compuestos puedan existir en diferentes formas estereoisoméricas. Los compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por resolución de los racematos o por síntesis asimétrica. En algunas incorporaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son enantiómeros *R*. En algunas incorporaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son enantiómeros *S*. En algunas incorporaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son mezclas variadas de enantiómeros.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de la Fórmula (I) se proporcionan para su uso en terapia. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden usarse en la profilaxis o tratamiento de trastornos asociados con la función del receptor 5-HT_{2C}.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden usarse en la profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central como depresión, depresión atípica, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones asociadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, trastornos de comportamiento relacionados con la edad, trastornos de comportamiento relacionados con la demencia, trastornos orgánicos y mentales, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción al alcohol y las drogas, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa o tensión premenstrual; lesiones del sistema nervioso central como traumatismo, derrame, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades tóxicas o infectivas del sistema nervioso central como la encefalitis o meningitis; trastornos cardiovasculares como la trombosis; trastornos gastrointestinales como la disfunción de motilidad gastrointestinal; diabetes insípida y apnea del sueño.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de los trastornos expuestos aquí. En una incorporación preferida, se provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.

Los compuestos, de acuerdo con la invención, pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo sales con adición de ácido farmacéuticamente aceptables y preparadas con ácidos no tóxicos

farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, hidrobromico, hidroclicóric, isetionico, láctico, maleico, málico, mandelico, metanosulfónico, mícico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfirico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, como las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en la Revista de Ciencia Farmacéutica, 66, 2 (1977) e incorporadas aquí por referencia.

Las sales con adición de ácido pueden ser obtenidas como productos directos de síntesis de compuestos. De manera alterna, la base libre puede ser disuelta en un solvente idóneo conteniendo el ácido adecuado, y la sal aislada al evaporar el solvente o de otra manera separando la sal y el solvente. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con solventes de bajo peso molecular estándar usando métodos conocidos por el artífice experimentado.

Las composiciones de la invención pueden administrarse convenientemente en forma de dosis por unidad y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte farmacéutico, por ejemplo, como se describe en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980).

Los compuestos de la invención pueden emplearse como el único agente activo en un producto farmacéutico, o pueden usarse en combinación con otros ingredientes activos que podrían facilitar el efecto terapéutico del compuesto.

Los compuestos de la presente invención o un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo pueden ser usados como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como agonistas de los receptores 5HT_{2C}. El término "ingrediente activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y significará un componente de una composición farmacéutica que provee el beneficio farmacéutico primario, a diferencia de un "ingrediente inactivo" el cual se reconocería generalmente como uno que no proporciona beneficio farmacéutico alguno. El término "composición farmacéutica" significará una composición que comprende al menos un ingrediente activo y al menos un ingrediente que no sea ingrediente activo (por ejemplo, entre otros, un relleno, colorante o un mecanismo de liberación lenta), donde la composición sea susceptible para usarse con un resultado específico y eficaz en un mamífero (por ejemplo, entre otros, en un ser humano).

69

La información desarrollada aquí respalda la conclusión de que los agonistas del receptor 5HT_{2C} expuestos son para usarse en el tratamiento o profilaxis de la obesidad clínica o trastornos de sobrepeso en mamíferos, incluyendo, entre otros, los seres humanos. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de manera oral, sublingual, parenteral, rectal, tópica o por parche transdérmico. Los parches transdérmicos dejan pasar el medicamento a un ritmo controlado presentando el medicamento para su absorción de manera eficiente con un mínimo de degradación del fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa de forro impermeable, un adhesivo sensible a la presión y una capa protectora removible con revestimiento desprendible. Cualquier persona con conocimientos ordinarios del oficio comprenderá y apreciará las técnicas apropiadas para elaborar un parche transdérmico con eficiencia deseada, basándose en las necesidades del artífice.

Además de las formas neutrales de los compuestos de la presente invención, mediante la adición correcta de un sustituyente ionizable, el cual no altere la especificidad receptora del compuesto, también pueden formarse sales aceptables de los compuestos y usarse como agentes terapéuticos. Serán necesarias distintas cantidades de los compuestos de la presente invención para lograr el efecto biológico deseado. La cantidad dependerá de factores tales como el compuesto específico, el uso para el cual está destinado, los modos de administración y la condición del individuo en tratamiento - todos estos parámetros de dosificación se encuentran dentro del nivel ordinario de las artes medicinales. Puede esperarse que una dosis típica caiga en el rango de 0.001 a 200 mg por kilogramo de peso corporal del mamífero. Las dosis unitarias pueden contener de 1 a 200 mg de los compuestos de la presente invención, y pueden administrarse una o más veces al día, individualmente o en múltiplos.

Las composiciones farmacéuticas, incluyendo, entre otras, composiciones farmacéuticas que comprendan al menos un compuesto de la presente invención o una sal aceptable o solvato de la misma (esto es, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable) como un ingrediente inactivo combinado con al menos un portador o excipiente (esto es, portador o excipiente farmacéutico), pueden usarse en el tratamiento de condiciones clínicas para las cuales ha sido indicado un agonista del receptor 5HT_{2C}. Al menos un compuesto de la presente invención puede combinarse con el portador en forma sólida o líquida en una formulación de dosis unitaria. El portador farmacéutico debe ser compatible con los otros ingredientes en la composición y debe ser tolerado por el receptor

individual. Otros ingredientes fisiológicamente activos pueden ser incorporados en la composición farmacéutica de la invención si se desea, y si tales ingredientes son compatibles con los otros ingredientes de la composición. Las formulaciones pueden ser preparadas por medio de cualquier método idóneo, típicamente al
 5 mezclar el o los compuestos activos con líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y luego, si es necesario, dándole a la mezcla resultante la forma deseada.

Los excipientes convencionales, como los aglutinantes, rellenos, agentes tensoactivos, lubricantes de tabletas y desintegrantes, pueden ser usados en
 10 tabletas y cápsulas para su administración oral. Las preparaciones líquidas para su administración oral pueden ser en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas y jarabes. De manera alternativa, las preparaciones orales pueden ser en forma de polvo que pueda ser reconstituido con agua u otro vehículo líquido idóneo antes de su uso. Los aditivos adicionales como los
 15 agentes suspensores o emulsificantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservadores y saborizantes y colorantes pueden ser agregados a las preparaciones líquidas. Las formas de dosis parenteral pueden ser preparadas al disolver el compuesto de la invención en un vehículo líquido idóneo y filtrar esterilizando la solución antes de llenar y sellar un vial o ampolla. Estos son
 20 sólo algunos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en el arte de preparar formas de dosificación.

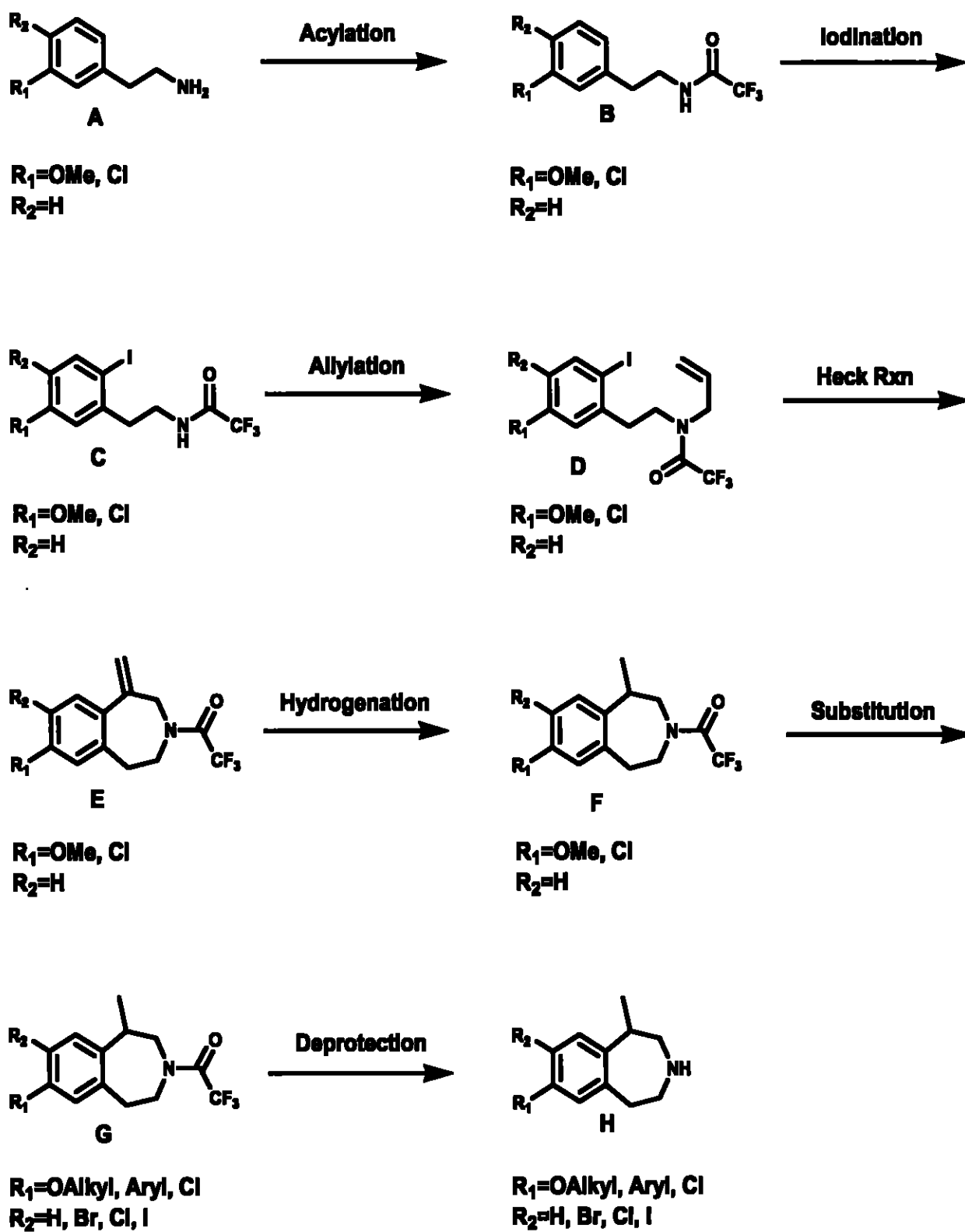
Se observa que cuando se utilizan los agonistas del receptor 5HT_{2C} como ingredientes activos en una composición farmacéutica, éstos no están destinados para su uso en seres humanos únicamente, sino también en otros mamíferos no
 25 humanos. Ciertamente, recientes avances en el área del cuidado de la salud animal autorizan que se dé consideración al uso de los agonistas del receptor 5HT_{2C} para el tratamiento de la obesidad en animales domésticos (*por ejemplo*, perros y gatos), y de los agonistas del receptor 5HT_{2C} en otros animales domésticos donde no haya evidencia de enfermedad o trastorno (*por ejemplo*,
 30 animales criados para alimento como vacas, pollos, pescado, etc.). Aquellos con conocimientos ordinarios del oficio ya comprenden la utilidad de tales compuestos en tales entornos.

The compounds of the present invention can be readily prepared according to a variety of synthetic manipulations, all of which would be familiar to one
 35 skilled in the art. A representative general synthesis is set forth below in Scheme I:

Esquema I

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL

5



Aquellos con habilidad en el oficio apreciarán que una amplia variedad de compuestos de la invención puede ser preparada de acuerdo con el Esquema I. Por ejemplo, al comenzar con un compuesto A de 2-fenil etilamino adecuadamente sustituido conteniendo cualquiera de la amplia variedad de sustituyentes R_1 y R_2 , se puede preparar el correspondiente 7- u 8-sustituido 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (compuesto H). La N-alquilación puede lograrse, por ejemplo, por medio del tratamiento con exceso de paraformaldehído (para la metilación) o un aldehído de orden mayor, seguido de la reducción con NaBH_3CN de acuerdo con el procedimiento general de ejemplos sintéticos 9 y 10, *infra*. Además, al comenzar con un compuesto A de 1-alkil-2-fenil etilamino adecuadamente sustituido teniendo cualquiera de la amplia variedad de sustituyentes R_1 y R_2 , se puede preparar el correspondiente compuesto 7- u 8-sustituido 2,5-dialquil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

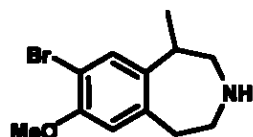
En la síntesis de muchos compuestos de la invención, pueden ser necesarios grupos protectores para proteger varias funcionalidades durante la síntesis. Se exponen grupos representantes idóneos para una amplia variedad de transformaciones sintéticas en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. ed, John Wiley & Sons, New York, 1991, cuya exposición se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Como se reconocerá, los pasos de los métodos de la presente invención no necesitan ser realizados un número de veces o en una secuencia en particular. Los objetos, ventajas y características novedosas adicionales de esta invención serán aparentes a aquellos con habilidad en el oficio al examinar los siguientes ejemplos de los mismos, los cuales tienen el objetivo de ilustrar y no intentan ser restrictivos.

Ejemplos

Ejemplos sintéticos

Ejemplo 1: (R,S) 8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

*N-Trifluoroacetil-3-metoxifenetilamina*

Una solución de 3-metoxifenetilamina (10.0 g, 64.0 mmol) en diclorometano (150 mL), fue enfriada a 0 C, y tratada con piridina (6.5 mL, 83.5 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (17.9 g, 83.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas mientras se calentaba a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (500 mL), lavada secuencialmente con 10% de HCl acuoso (100 mL), agua (100 mL), salmuera (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para dar 15.8 g de un aceite amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.30 (bs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.62 (dd, J=7, 7 Hz, 2 H), 2.86 (dd, J=7, 7 Hz, 2 H). MS calculado para C₁₁H₁₂F₃NO₂+H: 248, observado: 248.

N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina

Una solución de N-trifluoroacetil-3-metoxifenetilamina (15.8 g, 64 mmol) en metanol (325 mL) fue enfriada a -78 C, y tratada con CaCO₃ (14.7 g, 145 mmol), seguido de una solución de ICl (29 g, 181 mmol) en metanol (40 mL). Se dejó calentar la reacción a 20 C mientras se agitaba por la noche y luego se filtró, se concentró, se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó dos veces con 5% de bisulfito de sodio acuoso (100 mL), una vez con salmuera (100 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para producir 23.8 g de un polvo sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J=9 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.57 (d, J=9 Hz, 1 H), 6.42 (bs, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.61 (dd, J=7, 7 Hz, 2 H), 2.99 (dd, J=7, 7 Hz, 2 H).

MS calculado para C₁₁H₁₁F₃INO₂+H: 374, observado: 374.

***N*-alilo, *N*-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina**

Una solución de *N*-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (23.8 g, 63.8 mmol) en tolueno (425 mL) fue tratada en secuencia con K_2CO_3 (12.4 g, 89.8 mmol), KOH (11.6 g, 207 mmol), *n*-Bu₄NBr (2.2 g, 6.9 mmol) y bromuro de alilo (10.7 g, 89.8 mmol). La mezcla se agitó a 80 C durante 3.5 horas, se enfrió a 20 C, se acidificó con 10% HCl acuoso, se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para producir 20.5 g de un aceite café. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), mezcla de rotámeros d 7.67 (m, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 5.9-5.6 (bm, 1 H), 5.27 (m, 2 H), 4.11 (d, J=6 Hz, 0.5 H), 3.85 (d, J=6 Hz, 0.5 H), 3.77 (m, 3 H), 3.55 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H). MS calculado para C₁₄H₁₃F₃INO₂+H: 414, observado: 414.

***N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina**

Una solución de *N*-alilo, *N*-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (20.5 g, 50 mmol) en dimetilformamida (250 mL) es tratada con KOAc (14.6 g, 149 mmol), *n*-Bu₄NBr (16.0 g, 50 mmol), PPh₃ (1.3 g, 5.0 mmol), Pd(OAc)₂ (0.56 g, 2.5 mmol) y agitada durante la noche a 90 C. La mezcla producida fue enfriada a 20 C, filtrada, diluida en agua (500 mL) y extraída con éter (3 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 6.6 g de un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d 7.26 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.34-5.19 (m, 2 H), 4.40 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.00 (m, 2 H). MS calculado para C₁₄H₁₄F₃NO₂+H: 285, observado: 285.

***N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metilo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina**

Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metileno-2,3,4,5-trihidro-1*H*-3-benzazepina (6.6 g, 23.2 mmol) en etanol (100 mL), fue tratada con 10% Pd/C (0.75 g, 2.3 mmol) y agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada a través de una almohadilla de celita

y sílice y el solvente fue removido para producir 6.27 g de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámetros) δ 7.10 (m, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 4.1-3.8 (bm, 2 H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 1.5 H), 3.4 (m, 0.5 H), 3.2-2.9 (bm, 4 H), 1.32 (m, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₆F₃NO₂+H: 288, observado: 288.

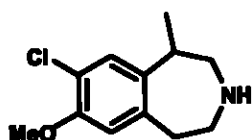
N-trifluoroacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1.25 g, 4.35 mmol) en acetonitrilo (40 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (0.852 g, 4.79 mmol) y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (200 mL), lavada con bisulfito de sodio acuoso saturado (100 mL) y salmuera (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 1.55 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámetros) δ 7.34 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.55 (m, 1.3 H), 3.37 (m, 0.7 H), 3.2-2.9 (bm, 4 H), 1.30 (m, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₅BrF₃NO₂+H: 366, observado: 366.

8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.95 g, 2.59 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (25 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0.687 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.75 (m, 1 H), 2.60 (bs, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₆BrNO+H: 270, observado: 270.

Ejemplo 2: (R,S) 8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



***N*-trifluoroacetil-8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

5 Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.900 g, 2.67 mmol) en acetonitrilo (30 mL) fue tratada con *N*-clorosuccinimida (0.357 g, 2.67 mmol) y agitada durante la noche a 70 C. La mezcla producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas lavadas con salmuera (100 mL),
10 secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.399 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.17 (s, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.6-3.3 (m, 2 H), 3.2-2.9 (m, 4 H), 1.34 (m, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₅ClF₃NO₂+H: 322, observado: 322.

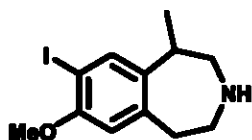
15

8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.399 g, 1.24 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (20 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla
20 producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0.306 g de un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.0-2.8 (m, 6 H), 2.62 (m, 1 H), 2.16 (bs, 1 H), 1.24 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₆ClNO+H: 226, observado: 226.

25

Ejemplo 3: (R,S) 8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



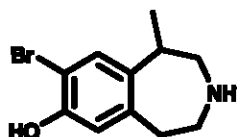
***N*-trifluoroacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

5 Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1.50 g, 5.22 mmol) en metanol (70 mL) fue tratada con CaCO_3 (1.06 g, 10.44 mmol) seguida de una solución de ICl (1.70 g, 10.44 mmol) en metanol (10 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue filtrada, concentrada, disuelta en EtOAc (200 mL), extraída dos veces con 5% de bisulfito de sodio acuoso (100 mL), una vez con salmuera (100 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 1.54 g de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 7.55 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 3.60-3.30 (m, 2 H), 3.20-2.80 (m, 4 H), 1.30 (m, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{INO}_2 + \text{H}$: 414, observado: 414.

8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

20 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.600 g, 1.45 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (20 mL), y agitada durante 3 horas a 50 C. La mezcla producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 0.425 g de un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.12-3.06 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.43 (bs, 1 H), 1.33 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO} + \text{H}$: 318, observado: 318.

Ejemplo 4: (R,S) 8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



***N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

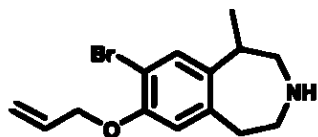
5 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1.50 g, 4.10 mmol) en diclorometano (80 mL) fue tratada gota a gota con BBr_3 (9.4 mL de una solución 1.0M en CH_2Cl_2 , 9.4 mmol), y la mezcla agitada durante la noche mientras se calentaba a 20 C. El BBr_3 excesivo fue enfriado con la adición de agua gota a gota, la mezcla diluida con
10 éter (200 mL), lavada con Na_2CO_3 (100 mL) y salmuera (100 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 1.25 g de una espuma sólida blanca. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 7.25 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.7-3.3 (m, 2 H), 3.2-2.8 (m, 4 H), 1.32 (m, 3 H).

15

8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.655 g, 1.89 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (20 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla
20 producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 0.460 g de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.11 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.73 (m, 5 H), 2.55 (m, 1 H), 1.19 (d, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}+\text{H}$:
25 256, observado: 256.

Ejemplo 5: (R,S) 7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



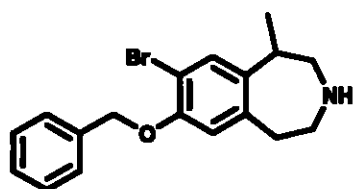
N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

5 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.150 g, 0.426 mmol) en diclorometano (5 mL) fue tratada con bromuro de alilo (0.155 g, 1.28 mmol) y DBU (0.195 g, 1.28 mmol) y después agitada 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (50 mL), lavada con 5% de HCl acuoso (20 mL), salmuera (20 mL), secada con
10 Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.149 g de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 7.34 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.47 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $J=9$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 3.6-3.3 (m, 3 H), 3.2-2.8 (m, 4 H), 1.31 (m, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}_2+\text{H}$: 392,
15 observado: 392.

7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1.18 g, 3.00 mmol) en metanol (35 mL) fue tratada
20 con 15% de NaOH acuoso (35 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (200 mL), extraída dos veces con EtOAc (200 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 0.880 g de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.47 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.01 (m, 3 H), 2.89 (m, 3 H),
25 2.75 (m, 1 H), 1.31 (d, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}+\text{H}$: 296, observado: 296.

Ejemplo 6: (R,S) 7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



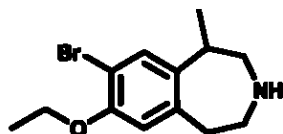
***N*-trifluoroacetil-7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

5 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.075 g, 0.213 mmol) en diclorometano (5 mL) fue tratada con bromuro de bencilo (0.072 g, 0.64 mmol), DBU (0.100 g, 0.64 mmol) y agitada 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (50 mL),
10 lavada con 5% de HCl acuoso (20 mL), salmuera (20 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.081 g de un aceite transparente. MS calculado para C₂₀H₁₉BrF₃NO₂+H: 442, observado: 442.

***N*-trifluoroacetil-7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

15 Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.81 g, 1.83 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (20 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (200 mL), extraída dos veces con EtOAc (200 mL),
20 las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0.412 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.30 (dd, J=7, 8 Hz, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 2.94 (m, 3 H), 2.81 (m, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 2.30 (bs, 1 H), 1.24 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₈H₂₀BrNO+H: 346,
25 observado: 346.

Ejemplo 7: (R,S) 8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



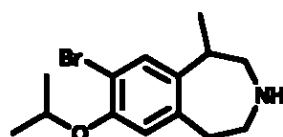
***N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

5 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.015 g, 0.043 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con yoduro de etilo (0.016 g, 0.102 mmol), DBU (0.016 g, 0.102 mmol) y agitada 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con 5% de HCl acuoso (5 mL), salmuera (5 mL), secada con Na₂SO₄ y
10 concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.010 g de un aceite transparente.

8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

15 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.010 g, 0.026 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (1 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (3 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (3 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0.007 g de un aceite transparente. ¹H NMR
20 (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.07 (q, J=6 Hz, 2 H), 3.03 (m, 3 H), 2.91 (m, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 2.26 (bs, 1 H), 1.46 (t, J=6 Hz, 3 H), 1.32 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₅H₁₇BrF₃NO₂+H: 380, observado: 380.

Ejemplo 8: (R,S) 8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



***N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

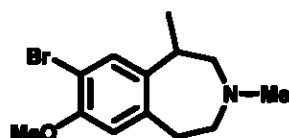
Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina (0.035 g, 0.099 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con bromuro de isopropilo (0.037 g, 0.297 mmol), DBU (0.048 g, 0.205 mmol) y agitada 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con 5% de HCl acuoso (5 mL), salmuera (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.014 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₆H₁₉BrF₃NO₂+H: 394, observado: 394.

10 **8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina**

Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina (0.014 g, 0.035 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (1 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (3 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (3 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0.008 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 2.98 (m, 3 H), 2.87 (m, 3 H), 1.36 (m, 6 H), 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₄H₂₀BrNO+H: 298, observado: 298.

20

Ejemplo 9: (R,S) N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina



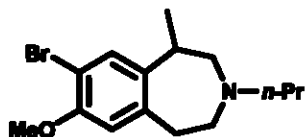
Una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina (6 mg, .022 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con paraformaldehído en exceso, 1.0 M HCl en éter (0.004 mL, 0.004 mmol), NaBH₃CN (1.0 mg, 0.013 mmol), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida con 5% de NaOH acuoso (5 mL), extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL cada una), las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (10% MeOH en CH₂Cl₂, sílice)

30

resultó en 5 mg de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.26 (bm, 2 H), 3.01 (bs, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.45-2.25 (m, 2 H), 1.36 (d, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}+\text{H}$: 284, observado: 284.

5

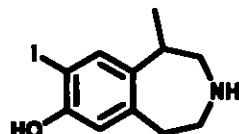
Ejemplo 10: (R,S) N-propil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (6 mg, .022 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con propionaldehído (5.0 mg, 0.067 mmol), 1.0 M HCl en éter (0.004 mL, 0.004 mmol), NaBH_3CN (1.0 mg, 0.013 mmol), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida con 5% de NaOH acuoso (5 mL), extraída 3 veces con CH_2Cl_2 (5 mL cada una), las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 y concentradas. La cromatografía flash (10% MeOH en CH_2Cl_2 , sílice) resultó en 4 mg de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 2.78 (bm, 2 H), 2.63 (bm, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.38 (d, $J=7$ Hz, 3 H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrNO}+\text{H}$: 312, observado: 312.

20

Ejemplo 11: (R,S) 7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



N-trifluoroacetil-7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (80 mg, 0.19 mmol) en diclorometano (3 mL) fue tratada con BBr_3 (0.40 mL de una solución 1.0M en CH_2Cl_2 , 0.40 mmol) y agitada durante la noche a 20 C. El exceso de BBr_3 fue enfriado con agua y la mezcla

25

84

producida fue diluida con éter (20 mL), lavada con Na_2CO_3 (10 mL) y salmuera (10 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 74 mg de un sólido blanco. MS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{INO}_2+\text{H}$: 400, observado: 400.

5

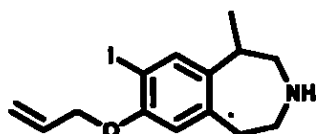
7-hidroxi-8-iodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (25 mg, 0.063 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 13 mg de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.16 (m, 3 H), 2.94 (m, 3 H), 2.81 (m, 1 H), 1.35 (d, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INO}+\text{H}$: 304, observado: 304.

10

15

Ejemplo 12: (R,S) 7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



20

N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (30 mg, 0.075 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con bromuro de alilo (18 mg, 0.15 mmol), DBU (23 mg, 0.15 mmol) y agitada 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con 5% de HCl acuoso (5 mL), salmuera (5 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 23 mg de un aceite transparente. MS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{INO}_2+\text{H}$: 440, observado: 440.

25

30

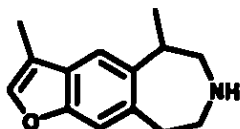
7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (23 mg, 0.058 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las

5 fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 18 mg de un sólido blanco. MS calculado para C₁₄H₁₃INO+H: 344, observado: 344.

Ejemplo 13: (R,S) 3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno

10



N-trifluoroacetil-3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno

Una solución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (158 mg, 0.360 mmol) en dimetilformamida (4 mL) fue tratada con KOAc (106 mg, 1.08 mmol), *n*-Bu₄NBr (116 mg, 0.360 mmol), PPh₃ (13 mg, 0.036 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.018 mmol) y agitada durante la

15 noche a 100 C. La mezcla producida fue filtrada, se le agregó agua (10 mL) y después extraída dos veces con EtOAc (10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La

20 cromatografía flash (5% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 15 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₆H₁₆F₃NO₂+H: 312, observado: 312.

3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno

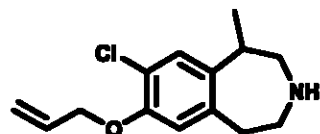
Una solución de N-trifluoroacetil-3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno (15 mg, 0.048 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las

25 fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 10 mg de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.97 (m, 4

30

H), 2.85 (m, 1 H), 2.64 (bm, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para $C_{14}H_{17}NO+H$: 216, observado: 216.

Ejemplo 14: (R,S) 7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



***N*-trifluoroacetil-8-cloro-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (48 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con BBr_3 (0.30 mL de una solución 1.0M en CH_2Cl_2 , 0.30 mmol) y agitada durante la noche a 20 C. El exceso de BBr_3 fue enfriado con agua y la mezcla resultante diluida con éter (20 mL), lavada con Na_2CO_3 (10 mL) y salmuera (10 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 24 mg de un sólido blanco. MS calculado para $C_{13}H_{13}ClF_3NO_2+H$: 308, observado: 308.

***N*-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

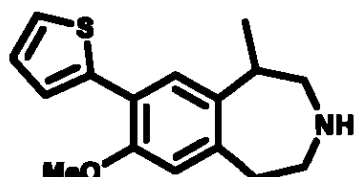
Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-cloro-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (24 mg, 0.078 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con bromuro de alilo (18 mg, 0.15 mmol), DBU (23 mg, 0.15 mmol) y agitada 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con 5% de HCl acuoso (5 mL), salmuera (5 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 23 mg de un sólido blanco. MS calculado para $C_{16}H_{17}ClF_3NO_2+H$: 348, observado: 348.

7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (23 mg, 0.066 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla

85
producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las
fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con
Na₂SO₄ y concentradas para producir 19 mg de un sólido blanco. ¹H NMR (400
5 MHz, CD₃OD) δ 7.12 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.43 (d, J=17 Hz, 1
H), 5.24 (d, J=10 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=5 Hz, 2 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.81 (m, 1 H),
2.63 (m, 1 H), 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H).

Ejemplo 15: (R,S) 7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



***N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

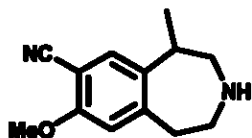
Una solución de *N*-trifluorometilacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (51 mg, 0.14 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) fue
15 tratada con tiofeno-2-ácido bórico (36 mg, 0.28 mmol), K₂CO₃ (58 mg, 0.42 mmol), agua (0.1 mL), Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.014 mmol) y agitada durante la noche a 100 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc, filtrada, absorbida en sílice y purificada por cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dando como
20 resultado 28 mg de un sólido amarillo. MS calculado para C₁₉H₁₉F₃NO₂S+H: 370, observado: 370.

7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (28 mg, 0.076 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada
25 con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada 0.5 horas a 50 C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 18 mg de un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J=4 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.27 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.07

(dd, $J=4$, 6 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.80 (m, 1 H), 2.22 (bs, 1 H), 1.38 (d, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{16}H_{19}NOS+H$: 274, observado: 274.

5 **Ejemplo 16: (R,S) 8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**



N-trifluoroacetil-8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

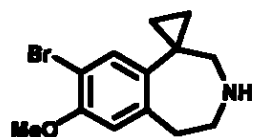
Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (18 mg, 0.05 mmol) en dimetilformamida (1 mL) fue tratada con CuCN (20 mg, 0.24 mmol) y la mezcla fue expuesta a microondas a 200 C durante 0.5 horas. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas. La cromatografía flash (35% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 10 mg de un aceite transparente. MS calculado para $C_{15}H_{15}F_3N_2O_2+H$: 313, observado: 313.

8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (10 mg, 0.032 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada 1 hora a 50 C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 6.0 mg de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.18-2.97 (m, 5 H), 2.80 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 1.33 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{13}H_{16}N_2O+H$: 217, observado: 217.

30 **Ejemplo 17: (R,S) 8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-**

benzazepina

*N*-trifluoroacetil-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de zinc dietílico (1 mL, 1 M en hexanos) en diclorometano (1 mL) a 0 C fue tratada con ácido trifluoroacético en diclorometano (0.5 mL) y la mezcla agitada durante 15 min. Se añadió entonces diyodometano (0.280 g, 1.0 mmol) en diclorometano (0.5 mL) y agitó durante 15 minutos. *N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.075 g, 0.26 mmol) en diclorometano (1 mL) fue añadido y la mezcla agitada durante 30 minutos a 0 C y después durante 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue enfriada con NH₄Cl acuoso saturado (5 mL), extraída dos veces con CH₂Cl₂ (20 mL), lavada con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL), lavada con H₂O (10 mL), y concentrada. La cromatografía flash (7% EtOAc en hexanos, sílice) dio como resultado 0.050 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₅H₁₆F₃NO₂+H: 300, observado: 300.

N-trifluoroacetil-8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

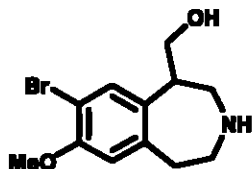
Una solución de *N*-trifluoroacetil-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.025 g, 0.08 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue tratada con *N*-bromosuccinimida (0.032 g, 0.18 mmol) y agitada durante 2 hrs. a 50 C. La mezcla producida fue concentrada y luego purificada por cromatografía flash (10% EtOAc in hexanos, sílice) dando como resultado 0.014 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₅H₁₅BrF₃NO₂+H: 378, observado: 378.

8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.014 g, 0.037 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (1 mL), y agitada durante 2 horas a 50 C. La mezcla producida fue diluida en salmuera (10 mL), extraída dos veces con EtOAc (10 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0.008 g de un aceite

transparente. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.02 (m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H). MS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}+\text{H}$: 282, observado: 282.

5 **Ejemplo 18: (R,S) 8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**



N-trifluoroacetil-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.100 g, 0.35 mmol) en tetrahidrofuran (1 mL) fue tratada con complejo $\text{BH}_3\text{-THF}$ (0.36 mL, 1 M en THF), y agitada durante 30 min. a 20 C. Agua (0.5 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (0.5 mL), y 30% H_2O_2 (0.2 mL) fueron añadidos en secuencia y la reacción agitada durante 30 min. a 20 C. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (10 mL), lavada con salmuera (10 mL), y concentrada. La cromatografía flash (33% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.035 g de un aceite transparente. MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3+\text{H}$: 304, observado: 304.

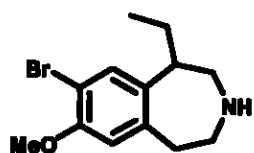
20 *N*-trifluoroacetil-8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluorometilacetil-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.035 g, 0.12 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue tratada con *N*-bromosuccinimida (0.025 g, 0.14 mmol), y agitada durante 30 min. a 20 C. La mezcla producida fue concentrada y luego purificada por cromatografía flash (33% EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 0.019 g de aceite transparente. MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}_3+\text{H}$: 382, observado: 382.

8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.009 g, 0.024 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (1 mL), y agitada durante 1 hora a 50 C. La mezcla producida fue diluida en salmuera (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0.006 g de aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.0-2.8 (m, 7 H). MS calculado para C₁₂H₁₆BrNO₂+H: 286, observado: 286.

Ejemplo 19: (R,S) 8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



***N*-crotil, N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina**

Una solución de N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (6.68 g, 17.9 mmol) en tolueno (100 mL) fue tratada con K₂CO₃ (3.22 g, 23.3 mmol), KOH (3.01 g, 53.7 mmol), n-Bu₄NBr (0.580 g, 1.80 mmol) y bromuro de crotilo (3.15 g, 23.3 mmol). La mezcla fue agitada a 75 C durante 16 horas, enfriada a 20 C, diluida con Et₂O (500 mL), lavada con 10% de HCl acuoso (500 mL) y concentrada. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 5.22 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₅H₁₇F₃INO₂+H: 428, observado: 428.

***N*-trifluoroacetil-1-etileno-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

Una solución de N-crotilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (5.20 g, 12.2 mmol) en dimetilformamida (80 mL) fue tratada con KOAc (3.59 g, 36.6 mmol), n-Bu₄NBr (3.93 g, 12.2 mmol), PPh₃ (0.320g, 1.22 mmol), Pd(OAc)₂ (0.137 g, 0.61 mmol) y agitada durante la noche a 90 C. La mezcla producida fue enfriada a 20 C, diluida con agua (200 mL), extraída dos veces con éter (500 mL), las fases orgánicas combinadas lavadas dos veces con salmuera (200 mL), y concentradas. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano y

sflice) dio como resultado 2.29 g de un aceite transparente, el cual consiste de una mezcla de isómeros de olefinas. MS calculado para $C_{15}H_{16}F_3NO_2+H$: 300, observado: 300.

5 ***N*-trifluoroacetil-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina**

Una solución de *N*-trifluoroacetil-1-etileno-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (2.29 g, 7.65 mmol) en metanol (100 mL) fue tratada con 10% Pd/C (4.0 g, 0.77 mmol) y agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada a través de una almohadilla de celita y sflice, y el solvente fue removido para producir 2.14 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{15}H_{18}F_3NO_2+H$: 302, observado: 302.

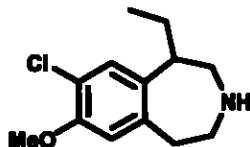
***N*-trifluoroacetil-8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina**

Una solución de *N*-trifluoroacetil-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0.710 g, 2.36 mmol) en acetonitrilo (20 mL) fue tratada con *N*-bromosuccinimida (0.504 g, 2.83 mmol), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue concentrada, diluida con EtOAc (100 mL), lavada con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexanos, sflice) dio como resultado 0.561 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{15}H_{17}BrF_3NO_2+H$: 380, observado: 380.

8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0.561 g, 1.48 mmol) en metanol (30 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (30 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en salmuera (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (200 mL), secada con $MgSO_4$, y concentrada para producir 0.412 g de aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.02 (m, 3 H), 2.91 (s, 1 H), 2.85-2.76 (m, 3 H), 2.63 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 0.94 (dd, $J=8, 8$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{13}H_{18}BrNO+H$: 284, observado: 284.

Ejemplo 20: (R,S) 8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



5 N-trifluoroacetil-8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

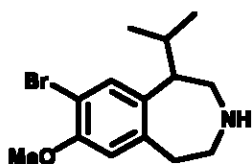
Una solución de N-trifluorolacetil-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.600 g, 1.99 mmol) en acetonitrilo (20 mL) fue tratada con N-clorosuccinimida (0.057 g, 0.32 mmol), y agitada durante la noche a 60 C. La mezcla producida fue concentrada, diluida con EtOAc (100 mL), lavada con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexanos, sílice) dio como resultado 0.421 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₅H₁₇ClF₃NO₂+H: 336, observado: 336.

15 8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.421 g, 1.25 mmol) en metanol (30 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (30 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en salmuera (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (200 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0.241 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.05 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.03 (m, 3 H), 2.91 (s, 1 H), 2.86-2.76 (m, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 0.93 (dd, J=8, 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₈ClNO+H: 240, observado: 240.

25

Ejemplo 21: (R,S) 8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



N-(3-metilbut-2-enilo), N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina

Una solución de N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (0.700 g, 1.88 mmol) en tolueno (25 mL) fue tratada con K_2CO_3 (0.340 g, 2.4 mmol), KOH (0.210 g, 3.76 mmol), n-Bu₄NBr (0.060 g, 0.19 mmol) y 4-bromo-2-metil-2-buteno (0.364 g, 2.44 mmol). La mezcla fue agitada a 80 C durante 3 horas, enfriada a 20 C, diluida con éter (100 mL), lavada con 10% de HCl (50 mL) y concentrada. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.272 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.65 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 5.20 (m, .4 H), 5.0 (m, .6 H), 4.10 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.76 (d, 2H), 3.50 (m, 2 H), 3.02 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.66(m, 3H).

N-trifluoroacetil-1-isopropileno-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-(3-metilbut-2-enilo), N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (0.272 g, 0.62 mmol) en dimetilformamida (12 mL) fue tratada con KOAc (0.183 g, 1.86 mmol), n-Bu₄NBr (0.200 g, .062 mmol), PPh₃ (0.016g, 0.062 mmol), Pd(OAc)₂ (0.183 g, 1.86 mmol) y agitada durante la noche a 90 C. La mezcla producida fue enfriada a 20 C, diluida con agua (50 mL), extraída dos veces con éter (50 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (50 mL), y concentradas. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0,096 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₆H₁₈F₃NO₂+H: 314, observado: 314.

N-trifluoroacetil-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-1-isopropileno-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.096 g, 0.31 mmol) en etanol (2 mL) fue tratada con 10% Pd/C (0.033 g, 0.031 mmol)) y agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada a través de una

almohadilla de celita y sílice y el solvente fue removido para producir 0.091 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{16}H_{20}F_3NO_2+H$: 316, observado: 316.

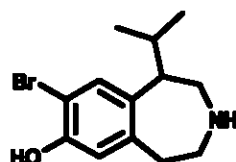
***N*-trifluoroacetil-8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina**

Una solución de *N*-trifluoroacetil-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0.091 g, 0.29 mmol) en acetonitrilo (3 mL) fue tratada con *N*-bromosuccinimida (0.057 g, 0.32 mmol) y agitada durante la noche a 20 C. Después de remover el solvente, la cromatografía flash (10% EtOAc en hexanos, sílice) dio como resultado 0.056 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{16}H_{19}BrF_3NO_2+H$: 394, observado: 394.

8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0.013 g, 0.03 mmol) metanol (0.5 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (0.5 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en salmuera (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), secada con $MgSO_4$, y concentrada para producir 0.10 g de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.08 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.2-3.10 (m, 3 H), 2.7-2.5 (m, 3 H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 0.96 (d, 3 H), 0.63 (d, 3 H). MS calculado para $C_{14}H_{20}BrNO+H$: 298, observado: 298.

Ejemplo 22: (R,S) 8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina



***N*-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina**

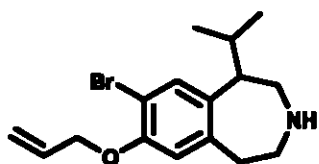
Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0.041 g, 0.10 mmol) en diclorometano (1 mL) fue

tratada con BBr_3 (0.32 mL, solución 1.0 M en CH_2Cl_2) y agitada durante la noche a 20 C. El exceso de BBr_3 es enfriado con agua y la mezcla resultante diluida con éter (50 mL), lavada dos veces con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 mL) y concentrada. La cromatografía flash (20% EtOAc en hexanos, sílice) dio como resultado 0.037 g de un aceite transparente. MS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}_2+\text{H}$: 380, observado: 380.

8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.018 g, 0.047 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (1 mL), y agitada durante 3 horas a 50 C. La mezcla producida fue llevada a pH 7-8 con 10% de HCl acuoso, extraída tres veces con EtOAc (50 mL), secada con MgSO_4 , y concentrada para producir 0.013 g de un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.10 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.30 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 2 H), 2.78 (m, 1H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 1.05 (d, 3 H), 0.73 (d, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}+\text{H}$: 284, observado: 284.

Ejemplo 23: (R,S) 7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

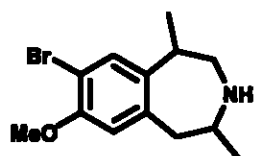
Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.017 g, 0.045 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con N'''-tert-butil-N, N, N', N', N'', N''-triamida hexametilfosfórica (0.016 g, 0.068 mmol), bromuro de alilo (0.011 g, 0.09 mmol) y agitada durante 3 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida en 10% de HCl acuoso, extraída dos veces con diclorometano (20 mL), y concentrada. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexanos, sílice) dio como resultado 0.011 g de un aceite

transparente. MS calculada para $C_{18}H_{21}BrF_3NO_2+H$: 420, observado: 420.

7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.011 g, 0.026 mmol) en metanol (0.5 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (0.5 mL), y agitada durante 3 horas a 50 C. La mezcla producida fue diluida en salmuera (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), secada con $MgSO_4$, y concentrada para producir 0.010 g de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.09 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.94 (m, 1 H), 5.32 (dd, 1 H), 5.12 (dd, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.19 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.5 (bm, 2 H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 0.95 (d, 3 H), 0.63 (d, 3 H). MS calculado para $C_{16}H_{22}BrNO+H$: 324, observado: 324.

Ejemplo 24: 8-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



N-trifluoroacetil-1-(3-metoxifenil)-2-propilamina

Una solución de 1-(3-metoxifenil)-2-propilamina (3.59 g, 21.7 mmol) en diclorometano (75 mL) a 0 C, fue tratada con piridina (2.1 mL, 28.2 mmol), anhídrido trifluoroacético (5.9 g, 28.2 mmol), y después agitada durante 3 horas mientras se calentaba a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (300 mL), lavada en secuencia con 10% de HCl acuoso (100 mL), agua (100 mL), salmuera (100 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 4.29 g de un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 6.76 (m, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.78 (m, 2 H), 1.21 (d, J=7 Hz, 2 H).

N-trifluoroacetil-1-(2-yodo-5-metoxifenil)-2-propilamina

Una solución de N-trifluoroacetil-1-(3-metoxifenil)-2-propilamina (4.29 g, 15.7 mmol) en metanol (100 mL) fue enfriada a -78 C y tratada con $CaCO_3$ (3.17

g, 31.4 mmol), seguido de una solución de ICl (6.37 g, 39.3 mmol) en metanol (50 mL). Se dejó calentar la reacción a 20 C mientras se agitaba durante la noche. La mezcla producida fue filtrada, concentrada, disuelta en EtOAc (200 mL), lavada dos veces con 5% de bisulfito de sodio acuoso (100 mL), una vez con salmuera (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para producir 6.72 g de un polvo blanco sólido. MS calculado para C₁₂H₁₃F₃INO₂+H: 388, observado: 388.

N-alil, N-trifluoroacetil-1-(2-yodo-5-metoxifenil)-2-propilamina

Una solución de N-trifluoroacetil-1-(2-yodo-5-metoxifenil)-2-propilamina (6.09 g, 15.7 mmol) en tolueno (450 mL) fue tratada con K₂CO₃ (2.82 g, 20.4 mmol), KOH (2.45 g, 47.1 mmol), n-Bu₄NBr (0.506 g, 1.57 mmol) y bromuro de alilo (2.47 g, 20.4 mmol), y agitada durante la noche a 80 C. La mezcla producida fue acidificada con 10% de HCl acuoso, separada, la fase acuosa fue extraída con éter (500 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (200 mL), secadas con Na₂SO₄, y concentradas para producir 4.45 g de un aceite café.

N-trifluoroacetil-7-metoxi-4-metil-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-alilo, N-trifluoroacetil-1-(2-yodo-5-metoxifenil)-2-propilamina (4.45 g, 10.8 mmol) en dimetilformamida (120 mL) fue tratada con KOAc (3.17 g, 32.3 mmol), n-Bu₄NBr (3.47 g, 10.8 mmol), PPh₃ (0.283 g, 1.08 mmol), Pd(OAc)₂ (0.242 g, 1.08 mmol) y agitada durante la noche a 80 C. La mezcla producida fue enfriada a 20 C, filtrada, diluida en agua (200 mL), extraída con éter (3 x 200 mL), las fases orgánicas combinadas lavadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 1.39 g de un aceite amarillo.

N-trifluoroacetil-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-4-metil-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1.39 g, 4.64 mmol) en etanol (40 mL) fue tratada con 10% Pd/C (0.49 g, 0.46 mmol) y agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada a través de un cojincillo de celita

y sílice y luego concentrada. La cromatografía flash (20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.77 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.06 (m, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 4.38 (bm, 1 H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.18 (bm, 2 H), 2.72 (m, 1 H), 1.34 (m, 3 H) 1.22 (m, 3 H).

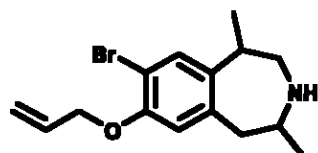
N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.452 g, 1.50 mmol) en acetonitrilo (20 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (0.294 g, 1.65 mmol) y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (100 mL), lavada con bisulfito de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.32 (s, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.28-3.10 (m, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 1.31 (m, 3 H), 1.25 (m, 3 H).

8-bromo-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (21 mg, 0.055 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (10 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 11 mg de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.02 (m, 2 H), 2.89 (dd, J=9, 14 Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.67 (d, J=14 Hz, 1 H), 2.53 (dd, J=10, 13, 1 H) 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H), 1.19 (d, J=6 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₈BrNO+H: 284, observado: 284.

Ejemplo 25: 7-alloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.383 g, 1.01 mmol) en diclorometano (30 mL) fue tratada con BBr₃ (2.35 mL de una solución 1.0M en CH₂Cl₂, 2.35 mmol) y agitada durante la noche mientras se calentaba a 20 C. El exceso de BBr₃ fue enfriado con agua y la mezcla resultante fue diluida en éter (100 mL), lavada con Na₂CO₃ saturado acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.302 g de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.22 (m, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.13 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 1.31 (m, 3 H), 1.22 (m, 3 H).

N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

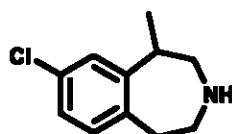
Una solución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.030 g, 0.082 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con bromuro de alilo (0.030 g, 0.246 mmol), DBU (0.037 g, 0.246 mmol) y agitada durante 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con 5% de HCl acuoso (2 mL), salmuera (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.028 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.32 (s, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 6.02 (m, 1 H), 5.45 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=11 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.36 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 2.81 (d, J=10 Hz, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 1.34 (m, 3 H), 1.21 (m, 3 H).

7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1,4-metil-2,3,4,5-

tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0.028 g, 0.069 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida en agua (10 mL), extraída dos veces con EtOAc (10 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0.020 g de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.06 (m, 1 H), 5.47 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=11 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.90 (dd, J=9, 14 Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.65 (d, J=14 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=10, 14 Hz, 1 H), 1.77 (bs, 1 H), 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H), 1.20 (d, J=6 Hz, 3 H).

Ejemplo 26: (R,S) 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina



***N*-trifluoroacetil-4-clorofenetilamina**

Una solución de 4-clorofenetilamina (1.0 g, 6.4 mmol) en diclorometano (20 mL) fue enfriada a 0 C, tratada con piridina (1.0 mL, 12.8 mmol), anhídrido trifluoroacético (1.6 g, 7.7 mmol) y luego agitada durante 1 hora mientras se calentaba a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (100 mL), lavada en secuencia con 10% de HCl acuoso (50 mL), agua (50 mL), salmuera (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para producir 1.6 g de un sólido blanco.

***N*-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina**

Una solución de *N*-trifluoroacetil-4-clorofenetilamina (1.6 g, 6.4 mmol) en diclorometano (20 mL) fue tratada con tetrafluoroborato de bispiridina yodonio(I) (2.6 g, 7.0 mmol), CF₃SO₃H (2.1 g, 14.1 mmol) y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue concentrada, disuelta en EtOAc (100 mL), lavada dos veces con 5% de bisulfito de sodio acuoso (50 mL), dos veces con NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL), una vez con salmuera (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para producir 0.94 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₀H₈ClF₃INO+H: 378, observado: 378.

N-alilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina

Una solución de N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina (0.94 g, 2.4 mmol) en tolueno (25 mL) fue tratada con K_2CO_3 (0.43 g, 3.12 mmol), KOH (0.40 g, 7.2 mmol), $n-Bu_4NBr$ (0.077 g, 0.24 mmol) y bromuro de alilo (0.43 g, 3.6 mmol) en secuencia. La mezcla fue agitada a 80 C durante 3.5 horas, enfriada a 20 C y acidificada con 10% de HCl acuoso. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con éter (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (50 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 0.76 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{13}H_{12}ClF_3NO+H$: 418, observado: 418.

N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-alilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina (0.76 g, 1.8 mmol) en dimetilformamida (20 mL) fue tratada con KOAc (0.53 g, 5.4 mmol), $n-Bu_4NBr$ (0.58 g, 1.8 mmol), PPh_3 (0.047 g, 0.18 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.041 g, 0.18 mmol) y agitada durante la noche a 105 C. La mezcla producida fue enfriada a 20 C, filtrada, diluida en agua (100 mL), extraída con éter (3 x 100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL) secadas con Na_2SO_4 y concentradas. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.228 g de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (s, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 5.38 (m, 2 H), 5.40 (d, $J=16$ Hz, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H). MS calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO+H$: 290, observado: 290.

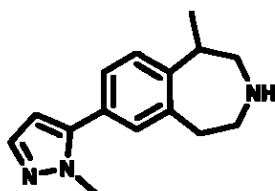
N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metileno-2,3,4,5-trihidro-1H-3-benzazepina (0.16 g, 0.55 mmol) en metanol (10 mL) fue tratada con 10% Pd/C (0.02 g) y agitada 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada, concentrada y purificada por cromatografía flash (5% EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 0.057 g de un sólido blanco. MS calculado para $C_{13}H_{13}ClF_3NO+H$: 292, observado: 292.

8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (65 mg, 0.22 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante 3.5 horas a 60 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para producir 35 mg de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 1 H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.71 (m, 1 H), 2.68 (bs, 1 H), 1.32 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄ClN+H: 196, observado: 196.

Ejemplo 27: (R,S) 7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.506 g, 1.76 mmol) en diclorometano (20 mL) fue tratada con BBr₃ (4.1 mL de una solución 1.0M en CH₂Cl₂, 4.1 mmol) y agitada durante la noche mientras se calentaba a 20 C. El exceso de BBr₃ fue enfriado con agua, y la mezcla resultante fue diluida en éter (200 mL), lavada con Na₂CO₃ (100 mL) y salmuera (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.460 g de una espuma sólida blanca. MS calculado para C₁₃H₁₄F₃NO₂+H: 274, observado: 274.

N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-O-trifluorometanosulfonato de benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (460 mg, 1.76 mmol) en diclorometano (15 mL) fue tratada con piridina (417 mg, 5.27 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (991 mg, 3.52

mmol) y agitada 1.5 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida en diclorometano (100 mL), lavada con agua (50 mL), 5% HCl acuoso (50 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL), salmuera (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 658 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₄H₁₃F₆NO₄S+H: 406, observado: 406.

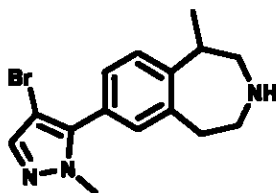
N-trifluoroacetil-7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-O-trifluorometanosulfonato de benzazepina (100 mg, 0.25 mmol), en dimetilformamida (2 mL) fue tratada con (2-metil-2H-pirazol-3-il)-tri-*n*-butiltin (138 mg, 0.37 mmol), LiCl (21 mg, 0.50 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0.05 mmol) y agitada a 100 C durante 4 horas. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (20 mL), lavada dos veces con agua (10 mL), una vez con salmuera (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (30% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 80 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₇H₁₈F₃N₃O+H: 338, observado: 338.

7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (48 mg, 0.14 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y la solución agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el solvente evaporado. La cromatografía flash (0-15% MeOH en CH₂Cl₂, sílice) dio como resultado 30 mg de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.3-2.9 (m, 9 H), 2.79 (dd, J=7, 14 Hz, 1 H), 1.40 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₅H₁₉N₃+H: 242, observado: 242.

Ejemplo 28: (R,S) 7-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-

tetrahidro-1H-3-benzazepina***N*-trifluoroacetil-7-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

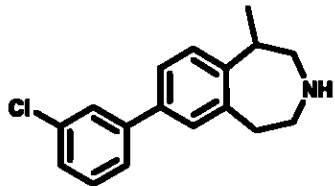
5 Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (30 mg, 0.082 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con *N*-bromosuccinimida (15.3 mg, 0.086 mmol) y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue absorbida en sílice y purificada por cromatografía flash (2-5% MeOH en CH₂Cl₂, sílice) dando como resultado 37
10 mg de un sólido cristalino blanco. MS calculado para C₁₇H₁₇BrF₃N₃O+H: 416, observado: 416.

***7*-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

15 Una solución de *N*-trifluoroacetil-7-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (37 mg, 0.089 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el solvente evaporado. La cromatografía flash (0-15% MeOH en CH₂Cl₂, sílice) dio como resultado 28 mg de un aceite transparente. ¹H
20 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1 H), 7.25 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (dd, J=7, 13 Hz, 1 H), 2.48 (bs,

1 H), 1.40 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{15}H_{18}BrN_3+H$: 320, observado: 320.

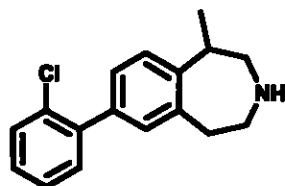
5 **Ejemplo 29: (R,S) 7-(3-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**



Una solución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, O-trifluorometanosulfonato (50 mg, 0.123 mmol) en 1,4-dioxano
 10 (1.5 mL) fue tratada con 2-ácido clorofenilborónico (39 mg, 0.243 mmol), CsF (56 mg, 0.37 mmol), agua (50 mg, 2.78 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol) y agitado durante la noche a 75 C. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (20 mL), lavada con agua (10 mL), salmuera (10 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (10-20% EtOAc en hexano, sílice) dio como
 15 resultado 45 mg de un aceite transparente. MS calculado para $C_{19}H_{17}ClF_3NO+H$: 368, observado: 368. El producto (27 mg, 0.073 mmol) fue disuelto en metanol (2 mL) tratado con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitado durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH_2Cl_2 (5 mL), secada con Na_2SO_4 y el solvente evaporado para producir 18 mg de un aceite
 20 transparente. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1 H), 7.42 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 7.35-7.21 (m, 5 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (bm, 2 H), 1.38 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{17}H_{18}ClN_3+H$: 272, observado: 272.

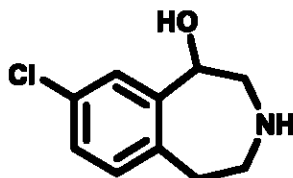
105

Ejemplo 30: (R,S) 7-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Una solución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, O-trifluorometanosulfonato (50 mg, 0.123 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) fue tratada con 2-ácido clorofenilborónico (39 mg, 0.243 mmol), CsF (56 mg, 0.37 mmol), agua (50 mg, 2.78 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.025 mmol) y agitado durante la noche a 75 C. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (20 mL), lavada con agua (10 mL), salmuera (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (10-20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 36 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₉H₁₇ClF₃NO+H: 368, observado: 368. El producto (27 mg, 0.073 mmol) fue disuelto en metanol (2 mL) tratado con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitado durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el solvente evaporado para producir 24 mg de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.35-7.22 (m, 5 H), 7.15 (s, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (dd, J=13, Hz, 1 H), 2.51 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₇H₁₈ClN₃+H: 272, observado: 272.

Ejemplo 31: (R,S) 8-cloro-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



N-trifluoroacetil-8-cloro-1-oxo-,3,4,5-trihidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metileno-3,4,5-trihidro-1H-3-benzazepina (0.23 g, 0.80 mmol) en 1:1 metanol/diclorometano (45 mL) fue enfriada a -78 C, tratada con ozono hasta que la solución se volvió azul (cerca de

108

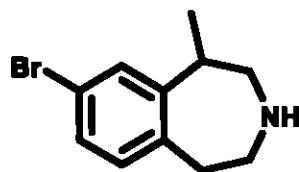
20 minutos), PPh_3 (0.21 g, 0.80 mmol) fue añadido y la solución resultante fue agitada 90 minutos mientras se calentaba a 20 C. La mezcla producida fue concentrada y purificada por cromatografía flash (30% de EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 0.215 g de un sólido blanco. MS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_2+\text{H}$: 292, observado: 292.

8-cloro-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-oxo-3,4,5-trihidro-1H-3-benzazepina

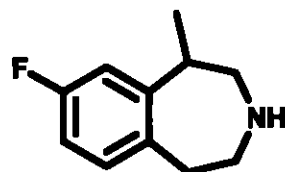
(50 mg, 0.17 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaBH_4 y la mezcla resultante fue agitada 16 horas a 20 C. El producto blanco sólido fue recolectado por filtración, lavado con agua y secado, dando como resultado 30 mg de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (s, 1 H), 7.12 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.1-2.7 (m, 6 H). MS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}+\text{H}$: 198, observado: 198.

Ejemplo 32: (R,S) 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



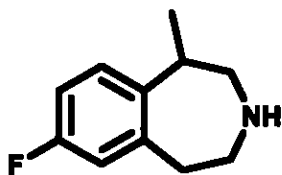
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, (R,S) 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de 4-bromofenetilamina como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1 H), 7.22 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.1-2.85 (m, 6 H), 2.72 (m, 1 H), 2.25 (bs, 1 H), 1.33 (d, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}+\text{H}$: 240, observado: 240.

Ejemplo 33: (R,S) 8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



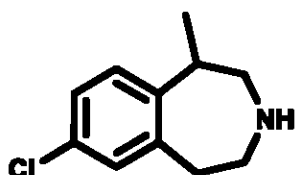
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, (R,S) 8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de 4-fluorofenetilamina como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (dd, J=8, 10 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.08-2.56 (m, 7 H), 1.85 (bs, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄FN+H: 180, observado: 180.

Ejemplo 34: (R,S) 7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



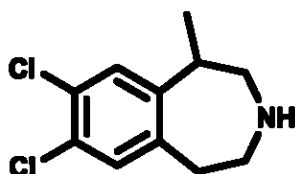
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, (R,S) 7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de 3-fluorofenetilamina como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (dd, J=6, 8 Hz, 1 H), 6.85-6.78 (m, 2 H), 3.10-2.89 (m, 6 H), 2.71 (dd, J=7, 13 Hz, 1 H), 1.91 (bs, 1 H), 1.33 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄FN+H: 180, observado: 180.

Ejemplo 35: (R,S) 7-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, (R,S) 7-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de 3-clorofenetilamina como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.70 (dd, J= 13, 7 Hz, 1 H), 1.89 (bs, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄ClN+H: 196, observado: 196.

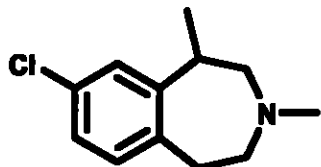
Ejemplo 36: (R,S) 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, (R,S) 7,8-

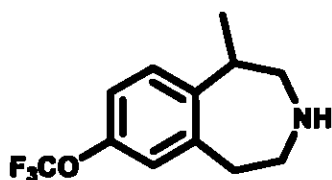
dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina fue obtenido de 3,4-diclorofenetilamina como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 3.05-2.86 (m, 6 H), 2.71 (dd, J=7, 13 Hz, 1 H), 1.83 (bs, 1 H), 1.33 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₃Cl₂N+H: 230, observado: 230.

Ejemplo 37: (R,S) N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina



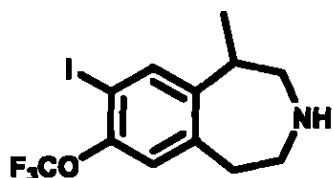
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 9, (R,S) N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina fue obtenido de (R,S) 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina como un aceite incoloro. MS calculado para C₁₂H₁₆ClN+H: 210, observado: 210.

Ejemplo 38: (R,S) 1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina



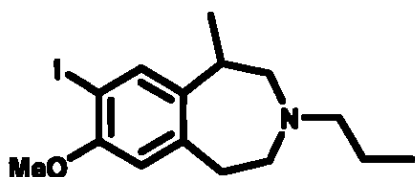
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, (R,S) 1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina fue obtenido de 3-trifluorometoxifenetilamina como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.39 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.38 (d, J=13 Hz, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 3.05 (dd, J=13, 9 Hz, 1 H), 1.50 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₄F₃NO+H: 246, observado: 246.

Ejemplo 39: (R,S) 8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina



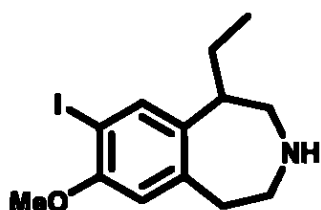
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 3, (R,S) 8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de N-trifluoroacetil-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 3.46-3.40 (m, 3 H), 3.28-3.12 (m, 3 H), 3.07 (dd, J=13, 9 Hz, 1 H), 1.47 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₄F₃INO+H: 372, observado: 372.

Ejemplo 40: (R,S) N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 10, (R,S) N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de (R,S) 8-yodo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina como un aceite incoloro. MS calculado para C₁₅H₂₂INO+H: 360, observado: 360.

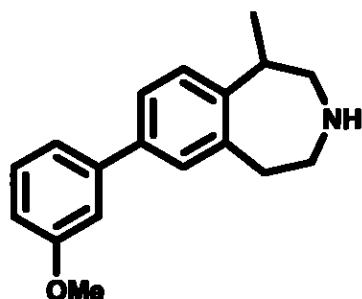
Ejemplo 41: (R,S) 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 19, (R,S) 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de N-trifluoroacetil-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.20-2.97 (m, 4 H), 2.93-2.75 (m, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 0.95

(dd, $J=8$, 8 Hz, 3 H). MS calculado para $C_{13}H_{18}NO+H$: 332, observado: 332.

Ejemplo 42: (R,S) 7-(3-metoxifenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



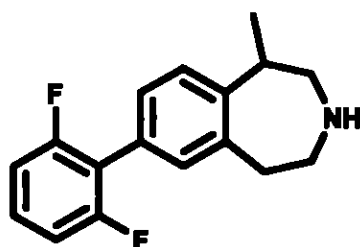
5

Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, (R,S) 7-(3-metoxifenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, O-trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (dd, $J=7$, 7 Hz, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.21 (d, $J=7$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=7$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.86 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.2-2.9 (m, 6 H), 2.80 (m, 1 H), 2.64 (bs, 1 H), 1.38 (d, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculada para $C_{18}H_{21}NO+H$: 268, observado: 268.

10

15

Ejemplo 43: (R,S) 7-(2,6-difluorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

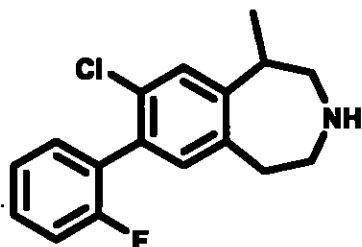


20

Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, (R,S) 7-(2,6-difluorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, O-trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.10 (m, 5 H), 6.95 (dd, $J=7$, 8 Hz, 1 H), 3.2-2.9 (m, 6 H), 2.79 (dd, $J=8$, 13 Hz, 1 H), 2.70 (bs, 1 H), 1.38 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{17}H_{17}F_2N+H$:

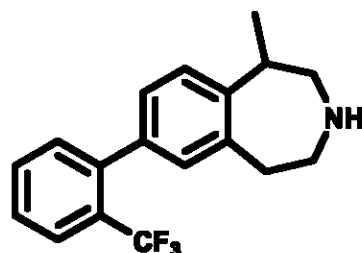
274, observado: 274.

Ejemplo 44: (R,S) 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



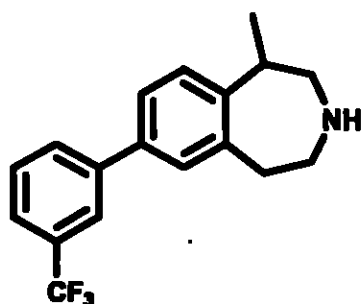
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, (R,S) 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de N-trifluoroacetil-8-cloro-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.23 (m, 3 H), 7.19-7.09 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 3.15-2.85 (m, 7 H), 2.76 (dd, $J=8, 13$ Hz, 1 H), 1.36 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClFN}+\text{H}$: 290, observado: 290.

Ejemplo 45: (R,S) 7-(2-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



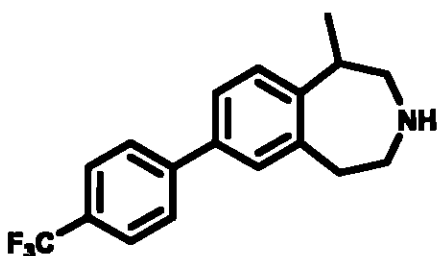
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, (R,S) 7-(2-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, O-trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=7, 8$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J=7, 8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=7$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.76 (dd, $J=8, 13$ Hz, 1 H), 2.37 (bs, 1 H), 1.38 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}+\text{H}$: 306, observado: 306.

Ejemplo 46: (R,S) 7-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



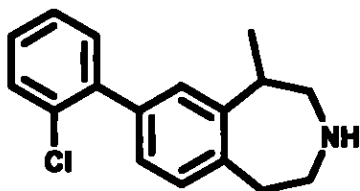
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, (R,S) 7-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, O-trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1 H), 7.73 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.57-7.48 (m, 2 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 (d, J=7 Hz, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.79 (dd, J=8, 13 Hz, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₈H₁₈F₃N+H: 306, observado: 306.

Ejemplo 47: (R,S) 7-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



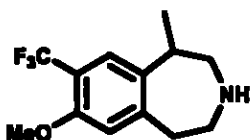
Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, (R,S) 7-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, O-trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 4 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.80 (dd, J=8, 13 Hz, 1 H), 2.48 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₈H₁₈F₃N+H: 306, observado: 306.

Ejemplo 48: (R,S) 8-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Una solución de N-trifluoroacetyl-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (84 mg, 0.229 mmol) en dimetilformamida (2.5 mL) fue tratada con 2-ácido clorofenilborónico (43 mg, 0.275 mmol), CsF (52 mg, 0.34 mmol), agua (70 mg, 3.9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol) y agitada durante la noche a 75 C. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (20 mL), lavada con agua (10 mL), salmuera (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (10-20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 36 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₉H₁₇ClF₃NO+H: 368, observado: 368. El producto (39 mg, 0.106 mmol) fue disuelto en metanol (2 mL) tratado con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitado durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el solvente evaporado para producir 18 mg de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.35-7.17 (m, 5 H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.79 (dd, J=7, 13 Hz, 1 H), 2.36 (bs, 1 H), 1.36 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₇H₁₈ClN₃+H: 272, observado: 272.

Ejemplo 49: (R,S) 7-metoxi-1-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

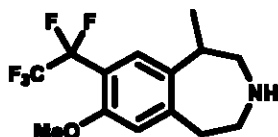


Una solución de N-trifluorometilacetyl-8-yodo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (135 mg, 0.327 mmol) en dimetilformamida (3 mL) y tolueno (0.5 mL) fue tratada con trifluoroacetato de sodio (133 mg, 0.981 mmol), cobre (I) yodo (124 mg, 0.654 mmol) y el tolueno destilado para remover

todo residuo de agua. La mezcla de reacción fue agitada a 155 C durante 3.5 horas, diluida con EtOAc, filtrada, absorbida en sílice y purificada por cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 26 mg de un aceite incoloro. MS calculado para $C_{15}H_{13}F_6NO_2+H$: 356, observado: 356.

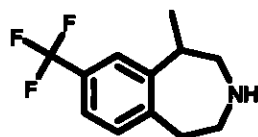
- 5 El compuesto intermedio (26 mg, 0.073 mmol) en metanol (2 mL) fue tratado con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitado 0.5 horas a 50 C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 14 mg de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7.32 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.1-2.9 (bm, 6 H), 2.75 (bm, 1 H), 2.23 (bs, 1 H), 1.36 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{13}H_{16}F_3NO+H$: 260, observado: 260.
- 10

Ejemplo 50: (R,S) 7-metoxi-1-metil-8-pentafluoroetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Una solución de N-trifluorometilacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (100 mg, 0.242 mmol) en dimetilformamida (3 mL) y tolueno (1 mL) fue tratada con pentafluoropropionato de sodio (64 mg, 0.344 mmol), cobre (I) yoduro (92 mg, 0.484 mmol) y el tolueno destilado para remover todo residuo de agua. La mezcla de reacción fue agitada a 160 C durante 3.5 horas, diluida con EtOAc, filtrada, absorbida en sílice y purificada por cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 22 mg de un aceite incoloro. MS calculado para $C_{16}H_{13}F_5NO_2+H$: 406, observado: 406. El compuesto intermedio (22 mg, 0.054 mmol) en metanol (2 mL) fue tratado con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitado 0.5 horas a 50 C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 14 mg de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.1-2.9 (bm, 6 H), 2.76 (bm, 1 H), 2.37 (bs, 1 H), 1.35 (d, $J=8$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{14}H_{16}F_5NO+H$: 310, observado: 310.

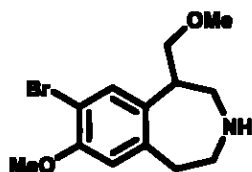
Ejemplo 51: (R,S) 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, (R,S) 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina fue obtenido de 4-trifluorometilfenetilamina como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.43 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.55-3.50 (m, 1H) 3.43-3.23 (m, 7 H), 3.13 (dd, $J=16, 7$ Hz, 1H), 3.0-2.91 (m, 2H), 1.36 (d, $J=7$ Hz,

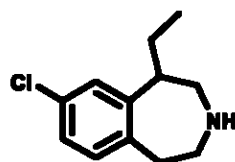
3 H). MS calculado para $C_{12}H_{14}F_3N+H$: 230.19, observado: 230.4

Ejemplo 52: (R,S) 8-bromo-1-metoximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



Una solución de 8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0.075 g, 0.26 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con BOC_2O (0.062 g, 0.29 mmol), y agitada durante la noche a 20 C. El producto fue absorbido en sílice y purificado por cromatografía flash (33% EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 0.034 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{17}H_{24}BrNO_4+H$: 386, observado: 386. El compuesto intermedio protegido con *tert*-butoxicarbonilo (BOC) fue disuelto en dimetilformamida (1 mL), tratado con exceso de NAH y exceso de yodometano en secuencia, y luego agitado durante 1 hora a 20 C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para producir 0.019 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{18}H_{26}BrNO_4+H$: 400, observado: 400. El metiléter protegido con N-BOC fue luego tratado con 4M HCl en dioxano (1 mL) y agitado 2 horas a 20 C. La evaporación dio como resultado 0.009 g del producto deseado como un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) 3.5-3.1 (m, 9 H). MS calculado para $C_{13}H_{18}BrNO_2+H$: 300, observado: 300.

Ejemplo 53: (R,S) 8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



N-crotil, N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina

Una solución de N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina (6.2 g, 15.8

mmol) en dimetilformamida (350 mL) fue tratada con K_2CO_3 (15.8 g, 114 mmol) y bromuro de crotilo (6.0 g, 44 mmol) en secuencia, la mezcla fue agitada a 60 C durante 16 horas y luego enfriada a 20 C. La mezcla fue diluida con EtOAc (350 mL), lavada con agua (3 x 300 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía flash (5-15% EtOAc en hexano) dio como resultado 2.5 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{14}H_{14}ClF_3INO+H$: 432, observado: 432.

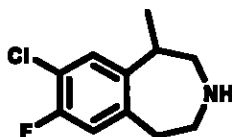
N-trifluoroacetil-8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-crotilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina (2.5 g, 5.8 mmol) en dimetilformamida (250 mL) fue tratada con KOAc (1.07 g, 10.9 mmol), $n-Bn_2Et_2NBr$ (1.33 g, 5.84 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.063 g, 0.28 mmol) y agitada durante la noche a 77 C. La mezcla producida fue enfriada a 20 C, filtrada, diluida en agua (100 mL), extraída con EtOAc (3 x 100 mL), las fases orgánicas combinadas lavadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas. La cromatografía flash (2-20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0.339 g de un aceite transparente. El producto, el cual se suponía ser una mezcla de isómeros de doble enlace, fue disuelto en metanol (50 mL), tratado con Et_3N (0.2 mL), 10% Pd/C (0.10 g) y agitado 16 horas bajo 100 psi de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada, concentrada y purificada por cromatografía flash (5% EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 0.20 g de un sólido blanco. MS calculado para $C_{14}H_{15}ClF_3NO+H$: 306, observado: 306.

8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (63 mg, 0.207 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante 3.5 horas a 60 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH_2Cl_2 (5 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada para producir 35 mg de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.2 (m, 3 H), 3.3-3.0 (m, 7 H), 1.9-1.6 (m, 2 H), 0.91 (t, $J=7$ Hz, 3 H). MS calculado para $C_{12}H_{16}ClN+H$: 210, observado: 210.

Ejemplo 54: (R,S) 8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



***N*-trifluoroacetil-8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

5 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (2.5 g, 8.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) fue tratada con Selectfluor (3.9 g, 11 mmol), ácido trifluorometanosulfónico (8 mL, 90 mmol) y agitada 60 horas a 75 C. La mezcla producida fue vertida en agua (200 mL), extraída con EtOAc (200 mL), la fase orgánica lavada con NaHCO₃ saturado
10 acuoso (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (6 % EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 1.6 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₃H₁₂ClF₄NO+H: 310, observado: 310.

15 ***8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina***

 Una solución de *N*-trifluoroacetil-8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (160 mg, 0.22 mmol) en metanol (3 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitada durante 3.5 horas a 25 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con
20 Na₂SO₄ y concentrada para producir 93 mg de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 3 H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.68 (m, 1 H), 2.38 (bm, 1 H), 1.31 (m, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₃ClFN+H: 214, observado: 214.

25 **Ejemplo 55 Separación de enantiómeros para compuestos seleccionados de la invención**

 Los siguientes compuestos fueron separados en sus enantiómeros respectivos usando un sistema Varian ProStar HPLC con una columna quiral Chiralcel OD de 20 mm x 250 mm, eluyendo con 0.2 % de dietilamina en varias
30 concentraciones de isopropanol (IPA) en hexanos, ver Tabla 1 abajo. En algunos

1-21

casos, las separaciones fueron realizadas en las aminas protegidas intermedias de trifluoroacetamida.

Tabla 1

Ejemplo	Enantiómero	Tiempo de retención para la amina libre (mins)	Tiempo de retención para la trifluoroacetamida	Condiciones
1	1	21.9		5% IPA en hexano
	2	24.5		10 mL/min
2	1	42		5% IPA en hexano
	2	47		9 mL/min
3	1	20.8		5% IPA en hexano
	2	24.2		10 mL/min
19	1	34.9		1% IPA en hexano
	2	39.5		9 mL/min
26	1		23.8 ¹	5% IPA en hexano
	2		29.2 ²	7 mL/min
37	1		23.8 ³	5% IPA en hexano
	2		29.2 ⁴	7 mL/min
51	1		18.6 ⁵	1% IPA en hexano
	2		21.4 ⁶	9 mL/min
53	1		13.7 ⁷	5% IPA en hexano
	2		20.2 ⁸	10 mL/min

- 5
- 10
- 15
- ¹ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 1 del Compuesto 26.

² El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 2 del Compuesto 26.

³ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado y N-metilado de manera subsiguiente para producir el Enantiómero 1 del Compuesto 37.

⁴ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado y N-metilado de manera subsiguiente para producir el Enantiómero 2 del Compuesto 37.

⁵ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 1 del Compuesto 51.

⁶ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 2 del Compuesto 51.

⁷ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 1 del Compuesto 53.

⁸ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el

122

5 **Ejemplo 56****Ensayo de acumulación intracelular IP₃**

Las células HEK293 fueron transfectadas en platos estériles de 15cm con o sin (control) 16ug de receptores humanos 5-HT_{2C} cDNA usando 25ul de lipofectamina. Luego, las células fueron incubadas durante 3-4 horas a 37°C/5%CO₂ y después el medio de transfección fue removido y sustituido con 100ul de DMEM. Finalmente, las células fueron colocadas en platos estériles de 100cm. Al siguiente día, las células fueron colocadas en platos de microtitulación PDL con 96 cavidades a una densidad de 55K/0.2ml. Seis horas más tarde, el medio fue cambiado por [³H]inositol (0.25 uCi/cavidad) en DMEM sin inositol y los platos fueron incubados a 37°C/5%CO₂ durante la noche. Al siguiente día, las cavidades fueron aspiradas y se añadieron 200ul de DMEM conteniendo el compuesto del ensayo, 10uM de pargilina y 10mM LiCl a las cavidades correspondientes. Los platos fueron entonces incubados a 37°C/5%CO₂ durante tres horas, seguido de la aspiración y adición de una solución fresca enfriada con hielo (1M KOH, 19mM Na-borato, 3.8 mM EDTA) a cada cavidad. Los platos se mantuvieron en hielo durante 5-10 min y las cavidades fueron neutralizadas por la adición de 200ul de solución de neutralización enfriada con hielo (7.5% HCl). Los platos fueron luego congelados hasta que se deseara un mayor procesamiento. El lisato fue luego transferido a tubos Eppendorf de 1.5 ml y se agregó 1 ml de cloroformo y metanol (1:2) a cada tubo. Se aplicó un vórtice a la solución durante 15 segundos y la fase superior fue aplicada a una resina de intercambio aniónico Biorad AG1-X8™ (malla 100-200). Primero, la resina fue lavada con agua a 1:1.25 W/V y 0.9 ml de fase superior se cargaron en la columna. Luego, la columna fue lavada con 10 ml de 5 mM mio-inositol y 10 ml de 5 mM Na-borato/60mM Na-formato. Los tris fosfatos de inositol fueron eluidos en viales de centelleo conteniendo 10 ml de cóctel de centelleo con 2 ml de 0.1 M ácido fórmico / 1 M formato de amonio. Las columnas fueron regeneradas al lavar con 10 ml de 0.1 M ácido fórmico/3M formato de amonio y enjuagadas dos veces con

dd H₂O y almacenadas a 4°C en agua.

Las actividades biológicas en el ensayo de acumulación IP para varios compuestos representativos se muestran en la Tabla 2 a continuación:

5 **Tabla 2**

Compuesto (Número de ejemplo)	5-HT _{2C} (IC ₅₀)* Ensayo de acumulación IP (nM)
1	4.2
2	4.5
3	1.4
4	2.1
5	12.1
12	6.3
19	18
26	5.8
32	2.1

* Los valores reportados son promedio de al menos dos experimentos.

La mayoría de los otros compuestos de los ejemplos fueron analizados al menos una vez y mostraron actividades en el ensayo de acumulación IP en el rango entre ~1.4 nM y ~5 µM.

10

Ejemplo 57

Inhibición del consumo de alimentos en ratas privadas de alimentos

15

Se privó de alimentos a ratas macho Sprague-Dawley (250-350g) durante la noche anterior al análisis. Antes de la privación, se pesó a los animales y se les separó en grupos de tratamiento para equilibrar a los grupos de acuerdo con su peso corporal. El día de la prueba se colocó a los animales en jaulas individuales (sin cama) a las 9:00am con libre acceso al agua. A las 10:00am, se les inyectó a los animales un compuesto de la prueba (p.o., i.p., o s.c.) y luego se les mostró una cantidad de alimentos pesada previamente en un plato de 60min (p.o.) o de 30min (i.p. y s.c.) después de la administración del fármaco. El consumo de alimentos en distintos puntos de tiempo fue determinado entonces al pesar el recipiente de la

20

comida 1, 2, 4, y 6 horas después de haber mostrado el alimento. De este modo, se midió el consumo de alimentos a las 2, 3, 5, y 7 horas después de la inyección en estudios p.o., y a las 1.5, 2.5, 4.5 y 6.5 horas después de la inyección en estudios i.p. y s.c.

5 Las ilustraciones 1A a 1G muestran los efectos de siete compuestos distintos en los alimentos consumidos por ratas privadas de alimentos. Todos los compuestos inhibieron el consumo de alimentos dependiendo de las dosis. Este efecto fue más pronunciado consistentemente en la primera hora después de la presentación de los alimentos. Algunos compuestos (ilustraciones 1A, 1C y 1E)

10 mantuvieron un efecto inhibitorio sobre el consumo del alimento con relación a los controles con vehículos de tratamiento a las 6 horas después de la presentación del alimento. También se demostró que los compuestos eran eficaces por todas las vías de administración incluyendo p.o.

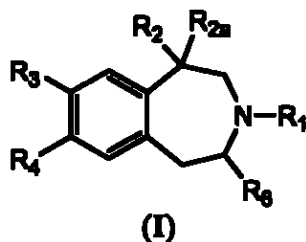
15 El objetivo es que cada una de las patentes, aplicaciones, publicaciones impresas y otros documentos publicados mencionados o referidos en esta especificación sean incorporados aquí por referencia en su totalidad.

Aquellos con habilidad en el oficio apreciarán los numerosos cambios y modificaciones que pueden hacerse a las incorporaciones preferidas de la invención, y que tales cambios y modificaciones pueden hacerse sin apartarse del

20 espíritu de la invención. Por lo tanto, el propósito es que las reivindicaciones anexadas cubran tales variaciones equivalentes que caigan dentro del verdadero espíritu y alcance de la invención.

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

R_1 es H o C_{1-8} alquilo;

R_2 es C_{1-8} alquilo, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alquilo, OH o CH_2OH ;

R_{2a} es H;

o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

R_3 es halógeno, perhaloalquilo, CN, SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

R_4 es H, halógeno, perhaloalquilo, CN, SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

o R_3 y R_4 en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros teniendo un átomo O;

cada R_5 es independientemente C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alqueno, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo o alilo; y

R_6 es H o C_{1-8} alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

siempre que:

(B) si R_6 no es H, entonces R_3 y R_4 no pueden ser H;

(C) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser NHR_5 ó $N(R_5)_2$; y

123

(D) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser imidazol, imidazol sustituido, o un derivado de imidazol.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_1 es H.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_1 es metilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_2 es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_2 es metilo o etilo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_2 y R_{2a} forman en conjunto - CH_2-CH_2- .
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es cloro.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es bromo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es perhaloalquilo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R_3 es CF_3 .
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 es seleccionado del grupo que consiste en tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_4 es seleccionado del grupo que consiste en tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno o metilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_4 es fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-3} alquilo, halógeno y alcoxi.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_3 y R_4 tomados en conjunto forman $-O-CH=C(CH_3)-$.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R_2 es metilo, etilo, isopropilo o CH_2OH ; o R_2 y R_{2a} tomados en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

R_3 es halógeno, o un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-3} alquilo;

R_4 es H, un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-3} alquilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-3} alquilo, halógeno y alcoxi;

o R_3 y R_4 tomados en conjunto forman $-O-CH=C(CH_3)-$; y

R_6 es H o metilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o un hidrato del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R_1 es H;

R_2 es metilo;

R_3 es cloro, bromo o tiofeno;

R_4 es pirazoli-3-il o fenilo en donde dicho pirazol contiene opcionalmente hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-3} alquilo, y dicho fenilo contiene opcionalmente un solo sustituyente de halógeno; y

R_6 es H o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o un hidrato del mismo.

17. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- N-propil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno;
- 7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-(3-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

8-cloro-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(3-metoxifenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(2,6-difluorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(2-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 7-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y
 8-bromo-1-metoximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal
 farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

18. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

8-yodo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-metoxi-1-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y

7-metoxi-1-metil-8-pentafluoroetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 1 en donde:

R_1 es H o Me;

R_2 es Me, Et, u OH;

R_{2a} es H;

R_3 es F, Cl, Br, I, CF_3 , o 2-clorofenilo;

R_4 es H; y

R_6 es H.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en donde:

R_1 es H;

R_2 es C_{1-8} alquilo;

R_{2a} es H;

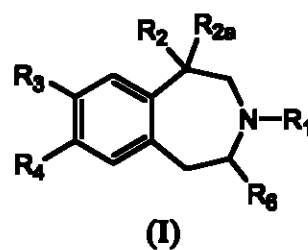
R_3 es halógeno;

R_4 es H; y

R_6 es H.

21. Un método para preparar una composición que comprende la combinación de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

22. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

R_1 es H o un C_{1-8} alquilo de cadena lineal o ramificada;

R_2 es metilo, etilo, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alquilo, o CH_2OH ;

R_{2a} es H;

o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

R_3 es halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, OH, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

R_4 es H, halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, OH, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhalo alquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

o R_3 y R_4 en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros teniendo un átomo O;

cada R_5 es independientemente C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alquenoilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo o alilo; y

R_6 es H o C_{1-8} alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

siempre que:

(B) si R_6 no es H, entonces R_3 y R_4 no pueden ser H;

(C) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser NHR_5 ó $N(R_5)_2$;

(D) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser imidazol, imidazol sustituido, o un derivado de imidazol; y

(E) si R_3 es OH, y R_1 es metilo, entonces R_2 no puede ser ciclopentilo, $-CH_2$ -ciclohexilo, ciclopropilmetilo, o ciclohexilo.

23. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 es H;

R^2 es metilo o etilo;

R^{2a} es H;

R^3 es F, Cl, Br, o I;

R^4 es H, halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, OH, arilo, o heteroarilo, en donde dicho arilo es sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo es sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

cada R_5 es independientemente C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo o alilo; y

R^6 es H.

24. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 es H;

R^2 es metilo o etilo;

R^{2a} es H;

R^3 es F, Cl, Br, o I;

R^4 es H, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, aliloxi, benziloxi, fluoro, cloro, trifluorometoxi, 2-metil-2*H*-pirazol-3-il, 4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il, 3-clorofenil, 2-clorofenil, 3-metoxifenil, 2,6-difluorofenil, 2-fluorofenil, 2-trifluorometilfenil, 3-trifluorometilfenil, ó 4-trifluorometilfenil; y

R^6 es H.

25. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 es H;

R^2 es metilo o etilo;

R^{2a} es H;

R^3 es OR^5 ;

R^4 es H; y

R^6 es H.

26. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 es H;

R^2 es metilo o etilo;

R^{2a} es H;

R^3 es OR^5 ;

R^4 es H;

R^5 es arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R^6 es H.

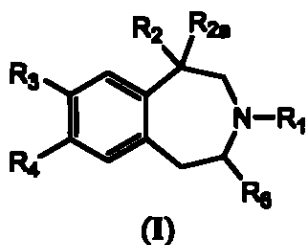
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en donde R_4 es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, o aliloxi.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en donde R_3 es halógeno y R_4 es $-OR_5$ en donde R_5 es C_{1-8} alquilo.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en donde R_3 es cloro o bromo y R_4 es metoxi.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en donde R_3 es halógeno y R_4 es aliloxi.

31. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

R_1 es H o un C_{1-8} alquilo de cadena lineal o ramificada;

R_2 es metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, tert-pentilo, n-hexilo, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alquilo, o CH_2OH ;

R_{2a} es H;

o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R_3 es halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $\text{N(R}_5)_2$, OH, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

R_4 es H, halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $\text{N(R}_5)_2$, OH, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

o R_3 y R_4 en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros teniendo un átomo O;

cada R_5 es independientemente C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alqueno, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo o alilo; y

R_6 es H o C_{1-8} alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

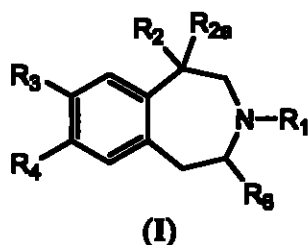
siempre que:

(B) si R_6 no es H, entonces R_3 y R_4 no pueden ser H;

(C) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser NHR_5 ó $\text{N(R}_5)_2$; y

(D) si R_1 y R_2 son metilo, y R_4 es H, entonces R_3 no puede ser imidazol, imidazol sustituido, o un derivado de imidazol.

32. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

R_1 es etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, isopentilo, tert-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo, o ciclohexilo;

R_2 es C_{1-8} alquilo, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alquilo, OH o CH_2OH ; 133

R_{2a} es H;

o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, OH, arilo, o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

o R_3 y R_4 en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros teniendo un átomo O;

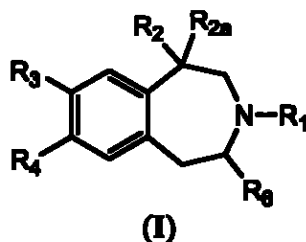
cada R_5 es independientemente C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alquenoilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo o alilo; y

R_6 es H o C_{1-8} alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

siempre que:

(B) si R_6 no es H, entonces R_3 y R_4 no pueden ser H.

33. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

R_1 es H o C_{1-8} alquilo;

R_2 es C_{1-8} alquilo, $-CH_2-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ alquilo, OH o CH_2OH ;

R_{2a} es H;

o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-CH_2-CH_2-$;

R₃ es H, halógeno, perhaloalquilo, CN, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C₁₋₈ alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C₁₋₈ alquilo;

R₄ es halógeno, perhaloalquilo, CN, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C₁₋₈ alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C₁₋₈ alquilo;

o R₃ y R₄ en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros teniendo un átomo O;

cada R₅ es independientemente C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ alqueno, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo o alilo; y

R₆ es H o C₁₋₈ alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

siempre que:

(A) si R₂ es metilo, y R₁ y R₃ son ambos H, entonces R₄ no es tiazol, tiazol sustituido o un derivado de tiazol; y

(B) si R₆ no es H, entonces R₃ y R₄ no pueden ser H.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 en donde R₃ es H y R₄ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N, y S, y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C₁₋₈ alquilo, o R₄ es fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C₁₋₈ alquilo, halógeno y alcoxi.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 en donde R₃ es H y R₄ es un pirazol disustituido o un fenilo monohalo-sustituido.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en donde dichos sustituyentes de dicho pirazol disustituido son bromo y metilo.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 que es (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 que es (S)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 que es (R)-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 que es (S)-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 que es (R)-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 que es (S)-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46 que es (R)-8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46 que es (S)-8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

49. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 que es (R)-8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 que es (S)-8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52 que es (R)-8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

54. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52 que es (S)-8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

55. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

56. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55 que es (R)-8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

57. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55 que es (S)-8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

58. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

59. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 58 que es (R)-8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

60. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 58 que es (S)-8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

61. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

62. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 61 que es (R)-7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

63. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 61 que es (S)-7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

64. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

65. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 64 que es (R)-7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 64 que es (S)-7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

68. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 67 que es (R)-8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

69. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 67 que es (S)-8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

70. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

71. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 70 que es (R)-8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
72. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 70 que es (S)-8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
73. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
74. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
75. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
76. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
77. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
78. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

79. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

80. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

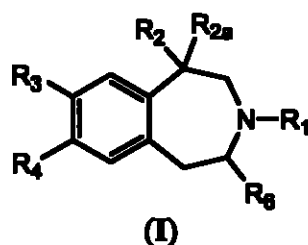
81. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

82. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

83. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

84. Una composición que comprende una mezcla de enantiómeros *R* y *S* de 8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

85. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

R_1 es H o un C_{1-8} alquilo de cadena lineal o ramificada;

R_2 es metilo, etilo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ alquilo, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ alquilo, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ alquilo, o CH_2OH ;

R_{2a} es H;

o R_2 y R_{2a} en conjunto forman $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R_3 es H, halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $\text{N}(\text{R}_5)_2$, OH, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhalo alquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

R_4 es halógeno, perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $\text{N}(\text{R}_5)_2$, OH, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno, perhaloalquilo y alcoxi, y dicho heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

o R_3 y R_4 en conjunto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros teniendo un átomo O;

cada R_5 es independientemente C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o perhaloalquilo o alilo; y

R_6 es H o C_{1-8} alquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato del mismo

siempre que:

(A) si R_2 es metilo, y R_1 y R_3 son ambos H, entonces R_4 no es tiazol, tiazol sustituido o un derivado de tiazol;

(B) si R_6 no es H, entonces R_3 y R_4 no pueden ser H; y

(E) si R_3 es OH, y R_1 es metilo, entonces R_2 no puede ser ciclopentilo,

$-\text{CH}_2$ -ciclohexilo, ciclopropilmetilo, o ciclohexilo.

86. Un método de profilaxis o tratamiento de la depresión o ansiedad que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha profilaxis o tratamiento, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33, y 85.

87. Un método de profilaxis o tratamiento de un trastorno relacionado con la actividad del receptor 5HT_{2C} en donde dicho trastorno está seleccionado de los trastornos del sistema nervioso

central; lesiones al sistema nervioso central y trastornos gastrointestinales, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha profilaxis o tratamiento, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33, y 85.

88. El método de reivindicación 87 en donde los trastornos del sistema nervioso central son seleccionados del grupo consistente en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones relacionadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y el alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual.

89. Un método de profilaxis o tratamiento de la diabetes insípida, obesidad relacionada con trastornos cardiovasculares o apnea del sueño, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha profilaxis o tratamiento, una dosis eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33, y 85.

90. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33, y 85 para su uso en un método de tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.

91. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33, y 85 para su uso en un método de profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; lesiones al sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño.

92. El compuesto de la reivindicación 91 en donde los trastornos del sistema nervioso central son seleccionados del grupo consistente en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico,

trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones relacionadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y el alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual.

93. El compuesto de la reivindicación 91 en donde el trastorno del sistema nervioso central es la obesidad.

94. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33, y 85 para la fabricación de un medicamento a usarse en la profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; lesiones al sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño.

95. El compuesto de la reivindicación 94 en donde los trastornos del sistema nervioso central son seleccionados del grupo consistente en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones relacionadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y el alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual.

96. El compuesto de la reivindicación 94 en donde el trastorno del sistema nervioso central es la obesidad.

97. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33 y 85, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

98. Un método para modular un receptor $5HT_{2C}$ que comprende contactar a dicho receptor con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33 y 85,.

99. El método de la reivindicación 98 en donde dicho compuesto es un agonista de dicho receptor.

100. Un método de profilaxis o tratamiento para trastornos del sistema nervioso central; daños al sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha profilaxis o tratamiento, una dosis eficaz de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33 y 85.

101. Un método de acuerdo con la reivindicación 100 en donde los trastornos del sistema nervioso central son seleccionados del grupo consistente en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones relacionadas con dolor cefálico u otros tipos de dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la niñez, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y el alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual.

102. Un método para disminuir el consumo de alimentos de un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33 y 85.

103. Un método para inducir la saciedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33 y 85.

104. Un método para controlar el aumento de peso de un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33 y 85.

105. Un método de profilaxis o tratamiento de la obesidad que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha profilaxis o tratamiento, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33 y 85.

106. El método de reivindicación 105 que comprende además el paso de identificar a un paciente, que dicho paciente necesita la profilaxis o tratamiento para la obesidad, en donde dicho paso de identificación se realiza antes de administrar a dicho paciente la cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto.

A. Compuesto 1

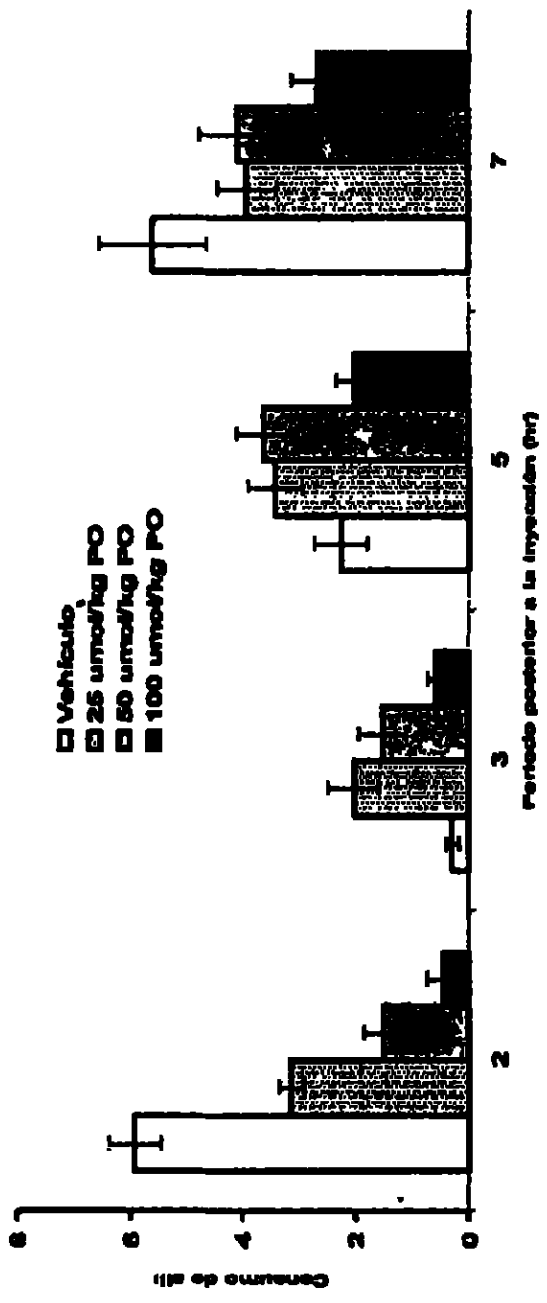


FIGURA 1A

146

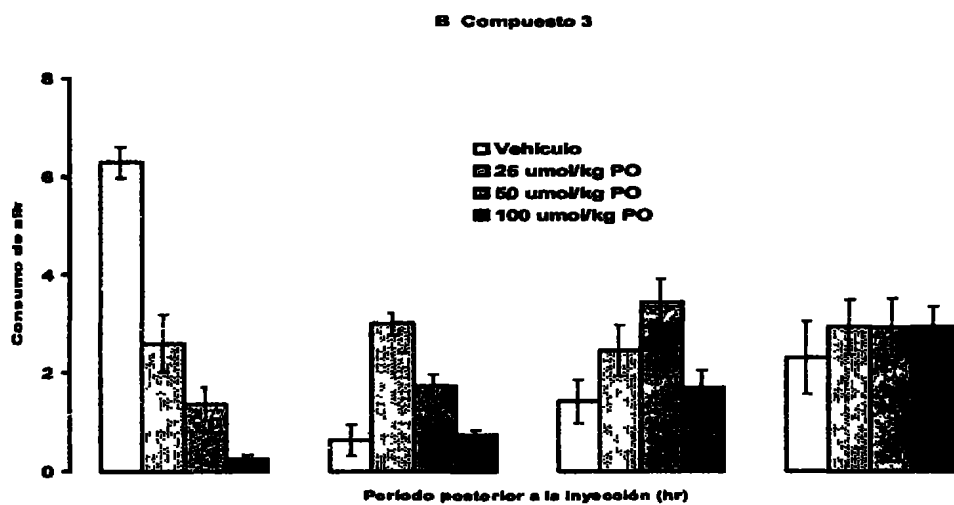


FIGURA 1B

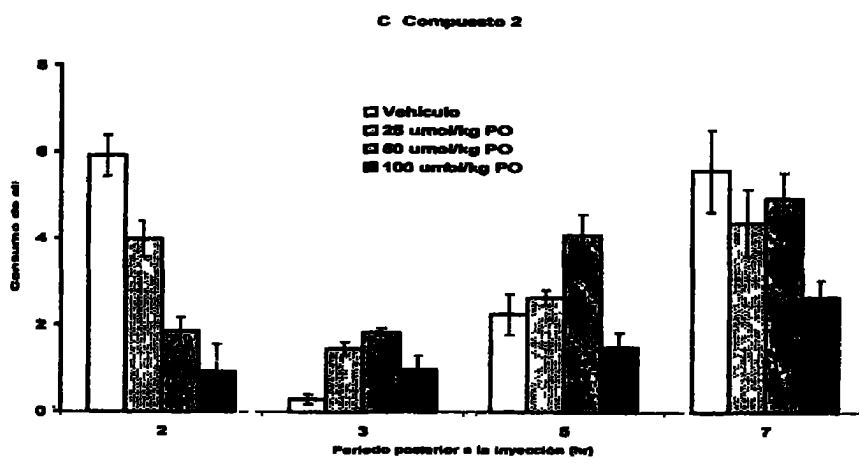
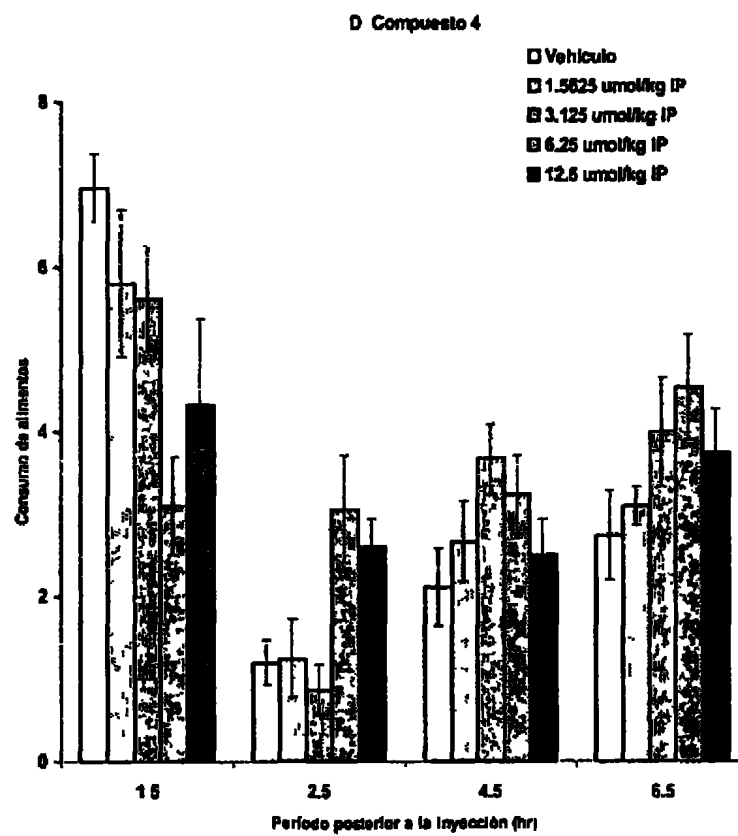


FIGURA 1C

151

FIGURA 1D



157

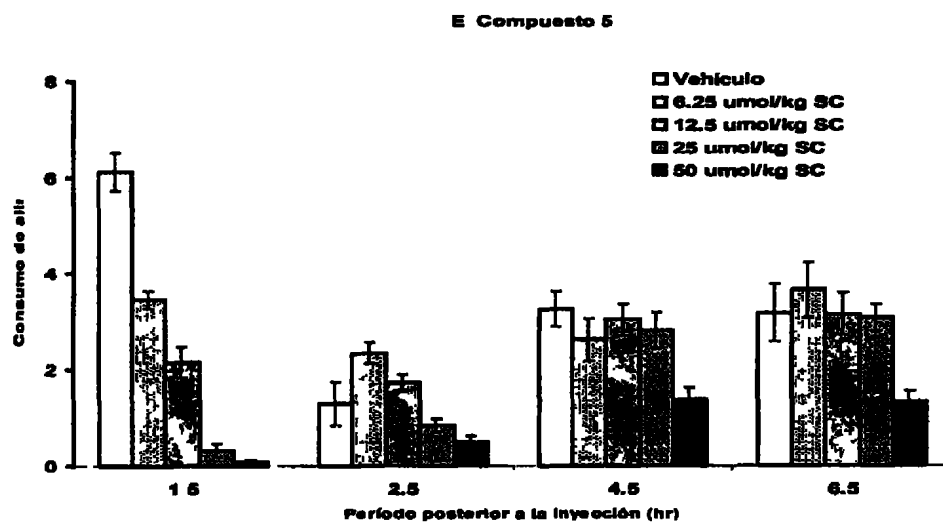


FIGURA 1E

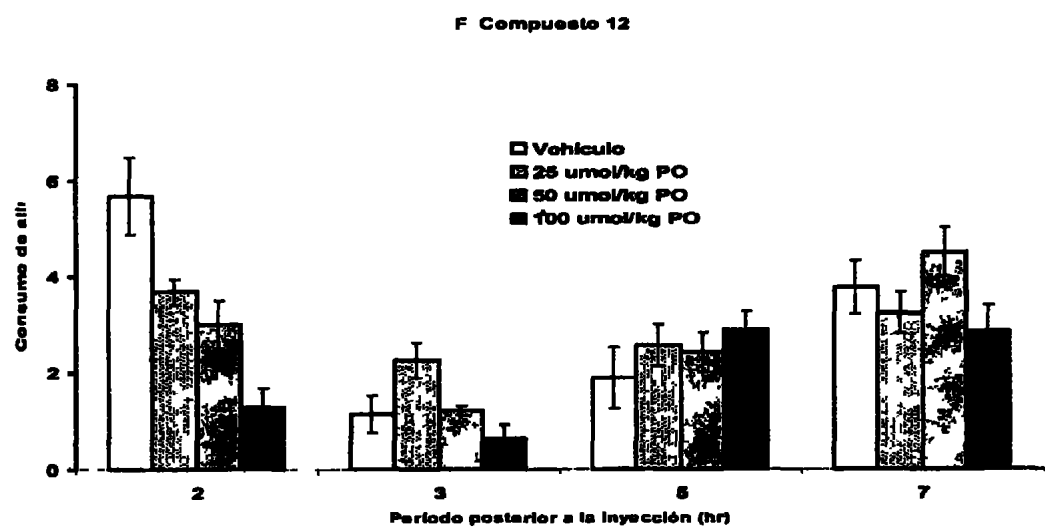


FIGURA 1F

151

G Compuesto 26

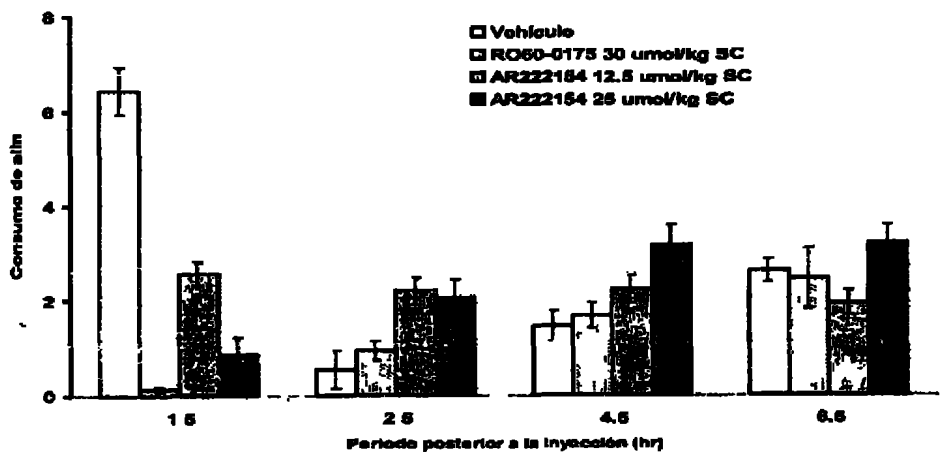


FIGURA 1G

2

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-29-465 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucía Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*

Este documento público

2. ha sido firmado por P.R. Grant

3. actuando en su calidad de Funcionario que Certifica

4. lleva el sello/timbre de Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C. 6. el día 21 de septiembre, 2004

7. por el *Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8. No. 04029116-4

9. Sello/timbre

10. Firma: ilegible

Sello del Departamento de Estado

Sonya N. Johnson

Estados Unidos de América

Según mi leal saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucía Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCIÓN 1523/88 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

268647
Martín Freinaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT -4 A 11: 19

Ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de septiembre 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA
COPIA AUTÉNTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO EL 10 DE ABRIL 2003

Hay un sello dorado

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma ilegible)

P R GRANT

Funcionario que Certifica

PATENTES UNICAMENTE

4/10/03

Hay un sello
04-21-2003
102425818

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: <u>Jeffrey Smith Abril 1, 2003</u> Primer Cedente /Fecha de Ejecución <u>Brian Smith / Abril 1, 2003</u> Segundo Cedente /Fecha de Ejecución Tercer Cedente /Fecha de Ejecución Cuarto Cedente/Fecha de Ejecución Quinto Cedente/Fecha de Ejecución ¿Hay adjunto nombre(s) adicional (es) de la parte(s) que transfiere/transfieren? Si ☐ No ☒		2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: Nombre: ARENA PHARMACEUTICALS, Inc. Dirección Interna: 6166 Nancy Ridge Drive Ciudad: San Diego Estado: California Zip: 92121 Nombre (s) Adicional (es) & dirección (es) adjunta (s) Si ☐ No ☒ 3. Naturaleza del traspaso: ☒ Nueva Cesión ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Acuerdo Licencia ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro ☐ Referencia cruzada de la Cesión presentada en los Estados Unidos No.	
4. Identificación del/ los número(s) de la Solicitud o número(s) de la patente o fecha de ejecución de la solicitud a la que se refiere la cesión:			
Nos Solicitud Patente 10410891		Patente Nos. Fecha en la que la solicitud fue firmada por el inventor ejecutor inicialmente nombrado: <u>Abril 1, 2003</u> (Llene esta fecha solo si la cesión es presentada junto con la nueva solicitud)	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Michael P. Straher COZEN O'CONNOR 1900 Market Street Filadelfia, Pensilvania 19103-3506 215-685.2000		6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$<u>40.00</u> ☐ Adjunto ☒ Autorizada para ser cargada a la cuenta de depósito número 50-1275 8. Sírvase cargar cualquier diferencia o crédito o cualquier sobreprecio a la cuenta de Depósito número 50-1275 (Anexe duplicado de esta página si paga por cuenta depósito)	
NO USE ESTE ESPACIO			
9. Declaración y firma Según mi leal saber y entender, la anterior información es fiel y auténtica y cualquier copia anexa es un duplicado auténtico del original. <u>Michael P. Straher /38.325</u> (Firma ilegible) <u>Abril 10, 2003</u> Nombre del Signatario / Reg. No. Firma Fecha No total de páginas, incluyendo cubierta, anexos y documentos: 4			

Envíe documentos que deban registrarse con la cubierta de Información a:
Commissioner of Patents & Trademarks Box Assignments
Washington D.C. 20231

PATENTE
REEL: 013966 SECCION 0046

Expediente No. 26 US4. REG

PATENTE
Inventores Conjuntos

(Nueva Solicitud)

TRASPASO

POR CUANTO, nosotros Jeffrey Smith de San Diego, California, y Brian Smith, de San Diego, California, de aquí en adelante referidos como los cedentes, somos los inventores conjuntos de ciertas invenciones o mejoras para las cuales hemos presentado una solicitud para Patente de Invención para los Estados Unidos, identificada con el caso No.26/US4.REG, intitulada 5HT_{2c} Receptor Moduladores; y

POR CUANTO, Arena Pharmaceuticals, Inc. de aquí en adelante referida como el cesionario, de 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, una sociedad de Delaware, desea adquirir todo el derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones o mejoras y en y para la mencionada solicitud provisional, y para cualquier solicitud (es) de patente (s) correspondientes al mismo, y en o bajo cualquier Patente de Invención que pueda ser otorgada en o como resultado del mismo en cualquiera y todos los países;

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación a la suma de Un Dólar (\$1.00) para cada uno de nosotros pagados personalmente por el mencionado cesionario y otras causas contractuales adecuadas, recibo de lo cual se reconoce por el presente, nosotros, los mencionados cedentes, hemos vendido, cedido y transferido y mediante el presente vendemos, asignamos, cedemos y transferimos al mencionado cesionario, todo el derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones o mejoras y dicha solicitud provisional y cualquiera

solicitud provisional y cualquiera y todas la (s) solicitud (es) de patente (s) correspondiente y continuaciones, divisiones o renovaciones de y sustituciones para la menciona solicitud, y en, para y bajo cualquier Patente de Invención que pueda ser otorgada en o como resultado del mismo en los Estados Unidos y en cualquiera y todos los otros países, y cualquier reemisión o reemisiones o extensión o extensiones del dicha Patente de Invención, y transferir a y autorizar a dicho cesionario, para presentar en nuestros nombres las correspondientes solicitudes de patentes para la Patente de Invención en todos los países, la misma a ser tenida y disfrutada por el mencionado cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios o representantes legales, hasta el final del término o términos para los cuales dicha Patente de Invención respectivamente puede ser otorgada, reemitida o prorrogada, tan completa y totalmente como si la misma hubiera sido tenida y disfrutada por nosotros, si esta cesión, venta o traspaso no se hubiera efectuado.

Y en virtud del presente acordamos que nosotros tenemos el total derecho para transferir todo el interés aquí asignado, y que no hemos ejecutado y no ejecutaremos ningún acuerdo que entre en conflicto con el presente, y además acordamos y convenimos que nosotros sin tardanza solicitaremos cada vez se haga una solicitud, ejecutaremos y enviaremos todos los mencionados documentos según sea necesario o deseable para perfeccionar el título de dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud de patente y dicha Patente de Invención para dicho cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios o representantes legales, y cada uno de nosotros acuerda en comunicar al mencionado cesionario o su nominatario todos los hechos conocidos relacionados con dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud provisional, dicha solicitud (es) de patente(s) correspondiente (s) y dicha Patente de Invención, para testificar en

cualquier proceso legal, para firmar todos los papeles legales, para ejecutar todos los disentimientos y solicitudes divisionales, de continuación, reemisión y extranjeras, para rendir juramentos y en general para hacer todo lo posible para ayudar al mencionado cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios y representantes legales a obtener y hacer cumplir para su propio beneficio, la protección de patente para las mencionadas invenciones o mejoras en cualquiera y todos los países.

Y nosotros en virtud del presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y cualquier funcionario de cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, cuyo deber es emitir patentes sobre las solicitudes anteriormente mencionadas, emitir al mencionado cesionario, como cesionario de todo el derecho, título e interés, cualquiera y todas las Patentes de Invención para las mencionadas invenciones o mejoras, incluyendo cualquier y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos que puedan ser emitidas y otorgadas a o como resultado de cualquier solicitud correspondiente anteriormente mencionada, conforme a los términos de esta cesión.

Y esta Cesión podrá ser ejecutada en múltiples copias, cada una considerada como el original de esta Cesión. Adicionalmente, nosotros en virtud del presente autorizamos a nuestros abogados para obtener las páginas firmadas de cada copia ejecutada y para que anexen aquellas páginas firmadas a una copia única de este documento, cuya copia única y páginas firmadas anexas en conjunto constituirán un original de esta Cesión.

Nosotros, además autorizamos e instruimos a nuestros abogados para que inserten más adelante*, el número serial y fecha de presentación de la mencionada solicitud ahora identificada como Caso No. 26.US4.REG tan pronto

como el mismo haya sido notificado por la Oficina de Patente de los Estados Unidos.

EN FE DE LO CUAL, hemos colocado nuestras firmas y sellos

4/1/2003	(firma ilegible)	L.S.
_____	_____	
Fecha	Jeffrey Smith	

Procedimientos de Autenticación

Estado de California	)	
	)	ss.
Condado de San Diego	)	

El 1ro de Abril del 2003, compareció personalmente ante mí, Jeffrey Smith, quien sé que es la persona que ejecutó en anterior documento, y quién reconoció ante mí que la ejecución del mismo fue por su libre voluntad para el uso y los fines allí indicados.

Sello del Notario:

CAROL BEAM	
Notaria Pública – California	(firma ilegible)
Condado de San Diego	_____
Comisión # 1324307	
Mi Comisión Expira el 7 de Oct. 2005	Notaria Pública

4/1/2003

Fecha

(Firma ilegible)

_____(L.S.)
Brian Smith

Estado de California)

) ss.

Condado de San Diego)

El 1ro de Abril del 2003, compareció personalmente ante mí, Brian Smith, quien sé que es la persona que ejecutó en anterior documento, y quién reconoció ante mí que la ejecución del mismo fue por su libre voluntad para el uso y los fines allí indicados.

Sello del Notario:

CAROL BEAM

Notaria Pública – California

Condado de San Diego

Comisión # 1324307

Mi Comisión Expira el 7 de Oct. 2005

(firma ilegible)

Notaria Pública

* La anterior cesión cubre la solicitud No. _____ presentada el _____ el día _____ de _____ del año _____.

Lo anterior fue ejecutado por mí a los _____ días de _____ del año _____

de COZEN O'CONNOR
Nombre
Registro No.

REGISTRADO 04/10/2003

PATENTE
REEL 013966 SECCION 0049

162

161

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. R. Grant

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

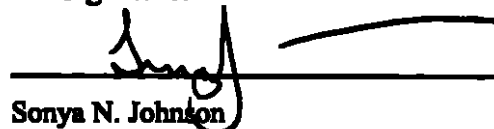
6. the twenty-first of September, 2004

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 04029116-4

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

TCY

A 1226435

**THE UNITED STATES OF AMERICA****TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:****UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office****September 17, 2004****THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
April 10, 2003.****By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS****P. R. GRANT
Certifying Officer**

165

04-21-2003

REC

ET



102425818

4-10-03

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks		Send original documents or copy thereof.	
1. Name of conveying party(ies): Jeffrey Smith / April 1, 2003 First Assignor / Date of Execution Brian Smith / April 1, 2003 Second Assignor / Date of Execution Third Assignor / Date of Execution Fourth Assignor / Date of Execution Fifth Assignor / Date of Execution Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		2. Name and address of receiving party(ies): Name: Arena Pharmaceuticals, Inc. Street Address: 8168 Nancy Ridge Drive City: San Diego State: California Zip: 92121 Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No 3. Nature of conveyance: ☒ New Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ License Agreement ☐ Change of Name ☐ Other ☐ Cross-reference of Assignment filed in United States Application No.	
4. Identification of Application number(s), patent number(s) OR date of execution of application to which assignment refers: Patent Application No.: 10410991 Patent No.: Date application was signed by the first named Executing Inventor: April 1, 2003 (Fill in this date only if assignment is filed together with a new application)			
5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed: Name: Michael P. Straher COZEN O'CONNOR 1900 Market Street Philadelphia, Pennsylvania 19103-3808 215.696.3000		6. Total number of applications and patents involved: ☒ 075 7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00 ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account number 50-1275 8. Please charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit account number 50-1275 (Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Michael P. Straher 28,325 Name of Person Signing/ Reg. No. Signature Date April 29, 2003 Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents: 4 Mail documents to be recorded with required cover sheet information to: Commissioner of Patents & Trademarks Box Assignments Washington, D.C. 20231			

4/18/2003 07:02:11 00000034 501275 10410991
01 FC:MMEL 40.00 CH

PATENT
REEL: 013966 FRAME: 0046

DOCKET NO. 26.US4.REG

PATENT
Joint Inventors

(New Application)

ASSIGNMENT

WHEREAS, we Jeffrey Smith, of San Diego, California, and Brian Smith, of San Diego, California, hereinafter referred to as the assignors, are the joint inventors of certain inventions or improvements for which we have made application for Letters Patent to the United States, identified as Case No. 26.US4.REG, entitled 5HT_{2C} RECEPTOR MODULATORS; and

WHEREAS, Arena Pharmaceuticals, Inc., hereinafter referred to as the assignee, of 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, a corporation of Delaware, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to the said inventions or improvements and in and to the said application, and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in any and all countries:

NOW, THEREFORE, for and in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to each of us in hand paid by said assignee, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said assignors, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over to said assignee, the entire right, title and interest in and to said inventions or improvements and said application and any and all continuations, divisions and renewals of and substitutes for said application, and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in the United States and any and all other countries, and any reissue or reissues or extension or extensions of said Letters Patent, and assign to and authorize said assignee, to file in our names applications for Letters Patent in all countries, the same to be held and enjoyed by said assignee, its successors, assigns, nominees or legal representatives, to the full end of the term or terms for which said Letters Patent respectively may be granted, reissued or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

AND we hereby covenant that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith, and we further covenant and agree that we will each time request is made and without undue delay, execute and deliver all such papers as may be necessary or desirable to perfect the title to said inventions or improvements, said application and said Letters Patent to said assignee, its successors, assigns, nominees, or legal representatives, and each of us agrees to communicate to said assignee or to its nominee all known facts respecting said inventions or improvements, said application and said Letters Patent, to testify in any legal proceedings, to sign all lawful papers, to execute all disclaimers and divisional, continuing, reissue and foreign applications, to make all rightful oaths, and generally to do everything possible to aid said assignee, its successors, assigns, nominees and legal representatives to obtain and enforce for its or their own benefit proper patent protection for said inventions or improvements in any and all countries.

AND we hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any country or countries foreign to the United States

PATENT
REEL: 013986 FRAME: 0047

127

DOCKET NO. 26.US4.REG

PATENT
Jolat Inventors

whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue to said assignee, as assignee of the entire right, title and interest, any and all Letters Patent for said inventions or improvements, including any and all Letters Patent of the United States which may be issued and granted on or as a result of the application aforesaid, in accordance with the terms of this assignment.

AND this Assignment may be executed in multiple counterparts, each of which shall be deemed to be an original of this Assignment. Additionally, we hereby authorize our attorneys to collect the signature pages of each executed counterpart and to attach those signature pages to a single copy of this instrument, which single copy and attached signature pages together shall constitute an original of this Assignment.

We further authorize and direct my attorneys to insert below* the serial number and filing date of said application now identified as Case No. 26.US4.REG as soon as the same shall have been made known to them by the United States Patent Office.

IN WITNESS WHEREOF, we have heretofore set our hands and seals.

4/1/2003
Date

Jeffrey Smith (L.S.)
Jeffrey Smith

STATE OF California:
COUNTY OF San Diego:

SS

On this 1st day of April, year of 2003, before me, the undersigned officer, personally came the above named Jeffrey Smith, to me personally known and known to me to be the same individual who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that execution of the same was of that person's own free will for the use and purposes therein set forth.



Carol Beam
Notary Public

PATENT
REEL: 013986 FRAME: 0048

166

DOCKET NO. 26.US4.REG

PATENT
Joint Inventors

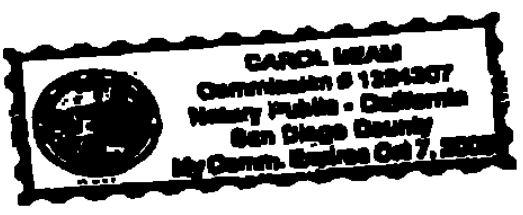
4/1/2003
Date

Brian Smith (L.S.)
Brian Smith

STATE F California
COUNTY OF San Diego SS

On this 1st day of April, year of 2003, before me, the undersigned officer, personally came the above named Brian Smith, to me personally known and known to me to be the same individual who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that execution of the same was of that person's own free will for the use and purposes therein set forth.

Carol Beaman
Notary Public



* The above assignment covers application Serial No. _____
filed on _____, year of _____.

The above insertion made by me this _____ day of _____,
year of _____.

of COZEN O'CONNOR
Name:
Registration No.

FILED 1/17/210901 099924.000

RECORDED: 04/10/2003

PATENT
REEL: 013866 FRAME: 0049

769

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-29-466 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
- Este documento público
2. ha sido firmado por N. Woodson
3. actuando en su calidad de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. el día 21 de septiembre, 2004.
7. por el *Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
8. No. 04029116-6
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible
- Sello del Departamento de Estado
- Sonya N. Johnson
- Estados Unidos de América

Según mi leal saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RESOLUCIÓN 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Ug 3b 8 b 4 b
Carthage Armignegs
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUERZAS INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT -4 A 11 18

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

15 de septiembre 2004

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA
COPIA AUTÉNTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO EL 24 DE JUNIO 2002**

Hay un sello dorado

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma ilegible)

N WOODSON

Funcionario que Certifica

6/24/ 02

Hay un sello
06-28-2003
102139046

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: <u>Jeffrey Smith</u> <u>Mayo 21, 2002</u> Primer Cedente /Fecha de Ejecución <u>Brian Smith /</u> <u>Mayo 21, 2002</u> Segundo Cedente /Fecha de Ejecución Tercer Cedente /Fecha de Ejecución Cuarto Cedente/Fecha de Ejecución Quinto Cedente/Fecha de Ejecución ¿Hay adjunto nombre(s) adicional (es) de la parte(s) que transfiere/transfieren? Si ☐ No ☒		2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: Nombre: ARENA PHARMACEUTICALS, Inc. Dirección Interna: 6166 Nancy Ridge Drive Ciudad: San Diego Estado: California Zip: 92121 Nombre (s) Adicional (es) & dirección (es) adjunta (s) Si ☐ No ☒	
		3. Naturaleza del traspaso: ☒ Nueva Cesión ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Acuerdo Licencia ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro ☐ Referencia cruzada de la Cesión presentada en los Estados Unidos No.	
4. Identificación del/ los número(s) de la Solicitud o número(s) de la patente o fecha de ejecución de la solicitud a la que se refiere la cesión:			
Nos Solicitud Patente 60/372.058 presentada el 12 de abril del 2002		Patente Nos. Fecha en la que la solicitud fue firmada por el inventor ejecutor inicialmente nombrado: (Llene esta fecha solo si la cesión es presentada junto con la nueva solicitud)	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Gwilym J.O Attwell WOODCOCK WASHBURN LLP One Liberty Place Piso 46 Filadelfia, Pensilvania 19103-7301 215-588-3100		6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 [] Adjunto [] Autorizada para ser cargada a la cuenta de depósito número 23-3050 8. Sirvase cargar cualquier diferencia o crédito o cualquier sobreprecio a la cuenta de Depósito número 23-3050 (Anexe duplicado de esta página si paga por cuenta depósito)	
NO USE ESTE ESPACIO			
9. Declaración y firma <i>Según mi leal saber y entender, la anterior información es fiel y auténtica y cualquier copia anexa es un duplicado auténtico del original.</i> <u>Gwilym J.O. Attwell/45.449</u> (Firma ilegible) <u>Junio 14, 2002</u> Nombre del Signatario / Reg. No. Firma Fecha No total de páginas, incluyendo cubierta, anexos y documentos: 4			

Envíe documentos que deban registrarse con la cubierta de Información a:
 Commissioner of Patents & Trademarks Box Assignments
 Washington D.C. 20231

PATENTE

REEL: 013022

SECCION 0330

Expediente No. AREN-0322

PATENTE
Inventores Conjuntos/Contribuidores

**(Solicitud Provisional
Serial No Conocido)**

TRASPASO

POR CUANTO, nosotros Jeffrey Smith y Brian Smith, de aquí en adelante referidos como los cedentes, residentes respectivamente en el 8041 Jade Coast Road, San Diego, CA 92126; y 11184 Vista Sorrento Parkway, Apt. G-301, San Diego, CA 92130 somos los inventores conjuntos y/o contribuidores de ciertas invenciones o mejoras para las cuales hemos presentado una solicitud provisional en los Estados Unidos, identificada con el No. Serial 60/372,058, presentada el 12 de abril del 2002, intitulada 5HT_{2c} Receptor Moduladores; y

POR CUANTO, Arena Pharmaceuticals, Inc. de aquí en adelante referida como el cesionario, de 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, una sociedad de Delaware, desea adquirir todo el derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones o mejoras y en y para la mencionada solicitud provisional, y para cualquier solicitud (es) de patente (s) correspondientes al mismo, y en o bajo cualquier Patente de Invención que pueda ser otorgada en o como resultado del mismo en cualquiera y todos los países;

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación a la suma de Un Dólar (\$1.00) para cada uno de nosotros pagados personalmente por el mencionado cesionario y otras causas contractuales adecuadas, recibo de lo cual se reconoce por el presente, nosotros, los mencionados cedentes, hemos vendido, cedido y transferido y mediante el presente vendemos, asignamos, cedemos y transferimos al mencionada cesionario, todo el derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones o mejoras y dicha solicitud provisional y cualquiera

Expediente No. AREN-0322

solicitud provisional y cualquiera y todas la (s) solicitud (es) de patente (s) correspondiente y continuaciones, divisiones o renovaciones de y sustituciones para la menciona solicitud, y en, para y bajo cualquier Patente de Invención que pueda ser otorgada en o como resultado del mismo en los Estados Unidos y en cualquiera y todos los otros países, y cualquier reemisión o reemisiones o extensión o extensiones del dicha Patente de Invención, y transferir a y autorizar a dicho cesionario, para presentar en nuestros nombres las correspondientes solicitudes de patentes para la Patente de Invención en todos los países, la misma a ser tenida y disfrutada por el mencionado cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios o representantes legales, hasta el final del término o términos para los cuales dicha Patente de Invención respectivamente puede ser otorgada, reemitida o prorrogada, tan completa y totalmente como si la misma hubiera sido tenida y disfrutada por nosotros, si esta cesión, venta o traspaso no se hubiera efectuado.

Y en virtud del presente acordamos que nosotros tenemos el total derecho para transferir todo el interés aquí asignado, y que no hemos ejecutado y no ejecutaremos ningún acuerdo que entre en conflicto con el presente, y además acordamos y convenimos que nosotros sin tardanza solicitaremos cada vez se haga una solicitud, ejecutaremos y enviaremos todos los mencionados documentos según sea necesario o deseable para perfeccionar el título de dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud de patente y dicha Patente de Invención para dicho cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios o representantes legales, y cada uno de nosotros acuerda en comunicar al mencionado cesionario o su nominatario todos los hechos conocidos relacionados con dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud provisional, dicha solicitud (es) de patente(s) correspondiente (s) y dicha Patente de Invención, para testificar en

195

Expediente No. AREN-0322

cualquier proceso legal, para firmar todos los papeles legales, para ejecutar todos los disentimientos y solicitudes divisionales, de continuación, reemisión y extranjeras, para rendir juramentos y en general para hacer todo lo posible para ayudar al mencionado cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios y representantes legales a obtener y hacer cumplir para su propio beneficio, la protección de patente para las mencionadas invenciones o mejoras en cualquiera y todos los países.

Y nosotros en virtud del presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y cualquier funcionario de cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, cuyo deber es emitir patentes sobre las solicitudes anteriormente mencionadas, emitir al mencionado cesionario, como cesionario de todo el derecho, título e interés, cualquiera y todas las Patentes de Invención para las mencionadas invenciones o mejoras, incluyendo cualquier y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos que puedan ser emitidas y otorgadas a o como resultado de cualquier solicitud correspondiente anteriormente mencionada, conforme a los términos de esta cesión.

Y esta Cesión podrá ser ejecutada en múltiples copias, cada una considerada como el original de esta Cesión. Adicionalmente, nosotros en virtud del presente autorizamos a nuestros abogados para obtener las páginas firmadas de cada copia ejecutada y para que anexas aquellas páginas firmadas a una copia única de este documento, cuya copia única y páginas firmadas anexas en conjunto constituirán un original de esta Cesión.

173

5/21/2003 **(firma ilegible)** _____ **L.S.**
Fecha **Jeffrey Smith**

Estado de California)
) **ss.**
Condado de San Diego)

El 21 de mayo del 2002, compareció personalmente ante mí, Jeffrey Smith, quien sé que es la persona que ejecutó en anterior documento, y quién reconoció ante mí que la ejecución del mismo fue por su libre voluntad para el uso y los fines allí indicados.

JILL HANSON
Notaria Pública – California
Condado de San Diego
Comisión # 1298218
Mi Comisión Expira el 23 de Marzo, 2005

(firma ilegible)

Notaria Pública

72

Expediente No. AREN-0322

5/21/2002

Fecha

(Firma ilegible)

Brian Smith (L.S.)

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 21 de mayo del 2002, compareció personalmente ante mí, Brian Smith, quien sé que es la persona que ejecutó el anterior documento, y quién reconoció ante mí que la ejecución del mismo fue por su libre voluntad para el uso y los fines allí indicados.

Sello del Notario:
JILL HANSON
Notaria Pública – California
Condado de San Diego
Comisión # 1298218
Mi Comisión Expira el 23 de marzo, 2005

(firma ilegible)
Notaria Pública

REGISTRADO 06/24/2002

PATENTE
REEL 013022 SECCION 0333

175

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by N. Woodson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-first of September, 2004

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 04029116-6

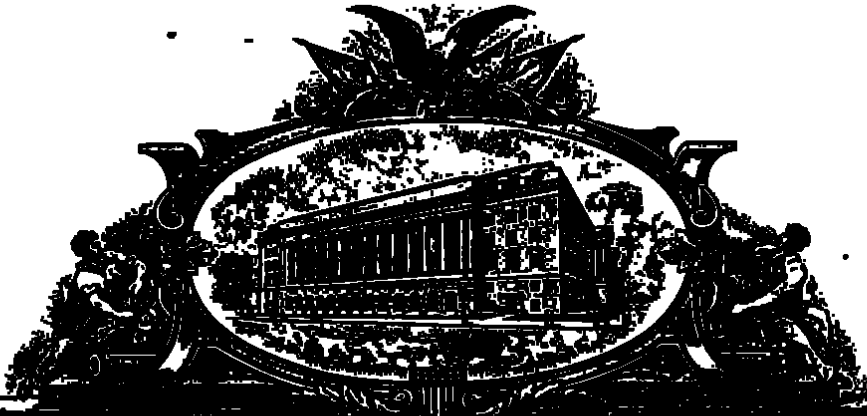
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

179

A 1224435



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

September 15, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JUNE 24, 2002.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS




N. WOODSON
Certifying Officer

06-28-2002



T

102139046

To The Honorable Commissioner of Patents and Trademarks, Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies): <u>6-24-02</u>		2. Name and address of receiving party(ies):	
Jeffrey Smith First Assignor	May 21, 2002 Date of Execution	Name: Arena Pharmaceuticals, Inc. Street Address: 6166 Nancy Ridge Drive City: San Diego State: California ZIP 92121	
Brian Smith Second Assignor	May 21, 2002 Date of Execution	Additional name(s) & address attached? () YES (X) NO	
Third Assignor	Date of Execution	3. Nature of Conveyance (check only one):	
Fourth Assignor	Date of Execution	☒ New Assignment ☐ Merger ☐ License Agreement ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Other:	
Fifth Assignor	Date of Execution	☐ Cross-reference of Assignment filed in United States Application No. _____, recorded on _____ at Reel No. _____ and Frame No. _____	
Sixth Assignor	Date of Execution		
Additional name(s) of conveying party(ies) attached? () YES (X) NO			

4. Identification of Application number(s), patent number(s) OR date of execution of application to which assignment refers:		
Application Nos.: 80/372,088 filed April 12, 2002	Patent Nos.:	Date application was signed by the first named executing inventor
(Fill in this date only if assignment is filed together with a new application)		

5. Name and address of party to whom correspondence concerning documents should be mailed: Name: Gwilym J.O. Atwell WOODCOCK WASHBURN LLP One Liberty Place - 48th Floor Philadelphia, Pennsylvania 19103-7301 215-666-3100	6. Total number of applications and patents involved: <u>1</u>
	7. Total fee (37 CFR 3.41):.....440.00 ☐ Enclosed ☐ Authorized to be charged to Deposit Account Number 23-3080
	8. Please charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit Account Number 23-3080

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.	
Gwilym J.O. Atwell/48,448 Name of Person Signing/Reg. No.	<u>[Signature]</u> Signature
	June 14, 2002 Date
Total number of pages including cover sheet, assignment document and additional pages attached thereto: <u>4</u>	

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner of Patents and Trademarks
San Antonio
Washington, D.C. 20531
6/12/02 10:00 0000000 0007000
P. 0000 48.00

PATENT
REEL: 013022 FRAME: 0330

DOCKET NO.: AREN-0322

PATENT
Joint Inventors/Contributors

(Provisional Application;
Serial No. Known)

ASSIGNMENT

WHEREAS, we Jeffrey Smith and Brian Smith, hereinafter referred to as the assignors, residing respectively at 8041 Jade Coast Road, San Diego, California 92126 and 11184 Vista Sorrento Parkway, Apt. G-301, San Diego, California 92138, are the joint inventors and/or contributors of certain inventions or improvements for which we have filed a provisional application in the United States Patent and Trademark Office, identified as Serial No. 60/372,058, filed April 12, 2002, entitled 5HT2C Receptor Modulators; and

WHEREAS, Arena Pharmaceuticals, Inc. hereinafter referred to as the assignee, of 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, a corporation of Delaware, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to the said inventions or improvements and in and to the said provisional application, and to any patent application(s) corresponding thereto, and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in any and all countries:

NOW, THEREFORE, for and in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to each of us in hand paid by said assignee, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said assignors, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over to said assignee, the entire right, title and interest in and to said inventions or improvements and said provisional application and any and all corresponding patent application(s) and continuations, divisions and renewals of and substitutes for said corresponding patent application(s), and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in the United States and any and all other countries, and any reissue or reissues or extension or extensions of said Letters Patent, and assign to and authorize said assignee, to file in our names corresponding patent applications for Letters Patent in all countries, the same to be held and enjoyed by said assignee, its successors, assigns, nominees or legal representatives, to the full end of the term or terms for which said Letters Patent respectively may be granted, reissued or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

AND we hereby covenant that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith, and we further covenant and agree that we will each time request is made and without undue delay, execute and deliver all such papers as may be necessary or desirable to perfect the title to said inventions or improvements, said provisional application and said corresponding patent application(s) and said Letters Patent to said assignee, its successors, assigns, nominees, or legal representatives, and each of us agrees to communicate to said assignee or to its nominee all known facts respecting said inventions or improvements, said provisional application, said corresponding patent application(s) and said Letters Patent, to testify in any legal proceedings, to sign all lawful papers to execute all disclaimers and divisional, continuing, reissue and foreign applications, to make all rightful oaths, and generally to do everything possible to aid said

PATENT
REEL: 013022 FRAME: 0331

DOCKET NO.: AREN-0322

PATENT
Joint Inventors/Contributors

assignee, its successors, assigns, nominees and legal representatives to obtain and enforce for its or their own benefit proper patent protection for said inventions or improvements in any and all countries.

AND we hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents on any applications as aforesaid, to issue to said assignee, as assignee of the entire right, title and interest, any and all Letters Patent for said inventions or improvements, including any and all Letters Patent of the United States which may be issued and granted on or as a result of any corresponding patent application(s) aforesaid, in accordance with the terms of this assignment.

AND this Assignment may be executed in multiple counterparts, each of which shall be deemed to be an original of this Assignment. Additionally, we hereby authorize our attorneys to collect the signature pages of each executed counterpart and to attach those signature pages to a single copy of this instrument, which single copy and attached signature pages together shall constitute an original of this Assignment.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and seals.

5/21/02
Date

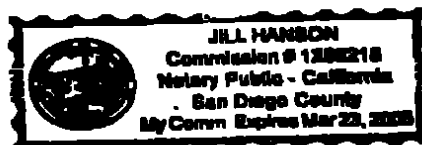
Jeffrey Smith (L.S.)
Jeffrey Smith

STATE OF CALIFORNIA :

COUNTY OF SAN DIEGO : SS

On this 21st day of MAY, year of 2002, before me personally came the above named Jeffrey Smith to me personally known and known to me to be the same individual who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that execution of the same was of that person's own free will for the use and purposes therein set forth.

Jill Hanson
Notary Public



- 2 -

PATENT
REEL: 013022 FRAME: 0332

DOCKET NO.: AREN-8322

PATENT
Joint Inventors/Contributors

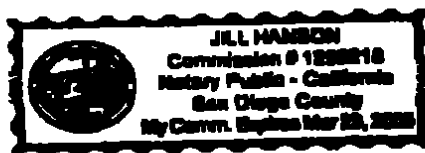
5/21/02
Date

Brian Smith (L.S.)
Brian Smith

STATE OF California :
COUNTY OF San Diego : SS

On this 21st day of MAY, year of 2002, before me personally came the above named Brian Smith to me personally known and known to me to be the same individual who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that execution of the same was of that person's own free will for the use and purposes therein set forth.

Jill Hanson
Notary Public



- 3 -

RECORDED: 06/24/2002

PATENT
REEL: 013022 FRAME: 0333

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-29-464 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
- Este documento público
2. ha sido firmado por *E. Bornett*
3. actuando en su calidad de *Funcionario que Certifica*
4. lleva el sello/timbre de *Oficina de Patentes y Marcas*

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. el día 21 de septiembre, 2004
7. por el *Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
8. No. **04029116-1**
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible
- Sello del Departamento de Estado
- Sonya N. Johnson
- Estados Unidos de América

Según mi leal saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

11 368644
Copia firmada por el
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUERZAS ARMADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT -4 A 11: 18
MCC
JEFE DE LEGALIZACIONES
DIRECCION G.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de septiembre, 2004

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA
COPIA AUTÉNTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO EL 7 DE ABRIL, 2003.**

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma ilegible)

E. BORNETT

Funcionario que Certifica

PATENTES UNICAMENTE

4/10/03

Hay un sello
04-10-2003
102415317

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: <u>Jeffrey Smith Abril 1, 2003</u> Primer Cedente /Fecha de Ejecución <u>Brian Smith / Abril 1, 2003</u> Segundo Cedente /Fecha de Ejecución Tercer Cedente /Fecha de Ejecución Cuarto Cedente/Fecha de Ejecución Quinto Cedente/Fecha de Ejecución ¿Hay adjunto nombre(s) adicional (es) de la parte(s) que transfiere/transfieren? Si ☐ No ☒		2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: Nombre: ARENA PHARMACEUTICALS, Inc. Dirección Interna: 6166 Nancy Ridge Drive Ciudad: San Diego Estado: California Zip: 92121 Nombre (s) Adicional (es) & dirección (es) adjunta (s) Si ☐ No ☒ 3. Naturaleza del traspaso: ☒ Nueva Cesión ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Acuerdo Licencia ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro ☐ Referencia cruzada de la Cesión presentada en los Estados Unidos No.	
4. Identificación del/ los número(s) de la Solicitud o número(s) de la patente o fecha de ejecución de la solicitud a la que se refiere la cesión:			
Nos Solicitud Patente 60/434,607 presentada el 18 de diciembre del 2002		Patente Nos. Fecha en la que la solicitud fue firmada por el inventor ejecutor inicialmente nombrado: (Llene esta fecha solo si la cesión es presentada junto con la nueva solicitud)	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Michael P. Straher COZEN O'CONNOR 1900 Market Street Filadelfia, Pensilvania 19103-3506 215-665.2000		6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$<u>40.00</u> ☐ Adjunto ☒ Autorizada para ser cargada a la cuenta de depósito número 50-1275 8. Sirvase cargar cualquier diferencia o crédito o cualquier sobreprecio a la cuenta de Depósito número 50-1275 (Anexe duplicado de esta página si paga por cuenta depósito)	
NO USE ESTE ESPACIO			
9. Declaración y firma Según mi leal saber y entender, la anterior información es fiel y auténtica y cualquier copia anexa es un duplicado auténtico del original. <u>Michael P. Straher /38,325</u> (Firma ilegible) <u>Abril 2, 2003</u> Nombre del Signatario / Reg. No. Firma Fecha No total de páginas, incluyendo cubierta, anexos y documentos: 4			

Envíe documentos que deben registrarse con la cubierta de Información a:
Commissioner of Patents & Trademarks Box Assignments
Washington D.C. 20231

PATENTE
REEL: 013929 SECCION 0066

(Solicitud Pendiente Serial No. 60/434,607)

TRASPASO

POR CUANTO, nosotros Jeffrey Smith y Brian Smith, de aquí en adelante referidos como los cedentes, residentes respectivamente en el 8041 Jade Coast Road, San Diego, CA 92126; y 11184 Vista Sorrento Parkway, Apt. G-301, San Diego, CA 92130 somos los inventores conjuntos y/o contribuidores de ciertas invenciones o mejoras para las cuales hemos presentado una solicitud provisional en los Estados Unidos, identificada con el No. Serial 60/434,607, presentada el 18 de diciembre del 2002, intitulada 5HT_{2c} Receptor Moduladores; y

POR CUANTO, Arena Pharmaceuticals, Inc. de aquí en adelante referida como el cesionario, de 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, una sociedad de Delaware, desea adquirir todo el derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones o mejoras y en y para la mencionada solicitud provisional, y para cualquier solicitud (es) de patente (s) correspondientes al mismo, y en o bajo cualquier Patente de Invención que pueda ser otorgada en o como resultado del mismo en cualquiera y todos los países;

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación a la suma de Un Dólar (\$1.00) para cada uno de nosotros pagados personalmente por el mencionado cesionario y otras causas contractuales adecuadas, recibo de lo cual se reconoce por el presente, nosotros, los mencionados cedentes, hemos vendido, cedido y transferido y mediante el presente vendemos, asignamos, cedemos y transferimos al mencionada cesionario, todo el derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones o mejoras y dicha solicitud provisional y cualquiera

solicitud provisional y cualquiera y todas la (s) solicitud (es) de patente (s) correspondiente y continuaciones, divisiones o renovaciones de y sustituciones para la menciona solicitud, y en, para y bajo cualquier Patente de Invención que pueda ser otorgada en o como resultado del mismo en los Estados Unidos y en cualquiera y todos los otros países, y cualquier reemisión o reemisiones o extensión o extensiones del dicha Patente de Invención, y transferir a y autorizar a dicho cesionario, para presentar en nuestros nombres las correspondientes solicitudes de patentes para la Patente de Invención en todos los países, la misma a ser tenida y disfrutada por el mencionado cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios o representantes legales, hasta el final del término o términos para los cuales dicha Patente de Invención respectivamente puede ser otorgada, reemitida o prorrogada, tan completa y totalmente como si la misma hubiera sido tenida y disfrutada por nosotros, si esta cesión, venta o traspaso no se hubiera efectuado.

Y en virtud del presente acordamos que nosotros tenemos el total derecho para transferir todo el interés aquí asignado, y que no hemos ejecutado y no ejecutaremos ningún acuerdo que entre en conflicto con el presente, y además acordamos y convenimos que nosotros sin tardanza solicitaremos cada vez se haga una solicitud, ejecutaremos y enviaremos todos los mencionados documentos según sea necesario o deseable para perfeccionar el título de dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud de patente y dicha Patente de Invención para dicho cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios o representantes legales, y cada uno de nosotros acuerda en comunicar al mencionado cesionario o su nominatario todos los hechos conocidos relacionados con dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud provisional, dicha solicitud (es) de patente(s) correspondiente (s) y dicha Patente de Invención, para testificar en

cualquier proceso legal, para firmar todos los papeles legales, para ejecutar todos los disentimientos y solicitudes divisionales, de continuación, reemisión y extranjeras, para rendir juramentos y en general para hacer todo lo posible para ayudar al mencionado cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios y representantes legales a obtener y hacer cumplir para su propio beneficio, la protección de patente para las mencionadas invenciones o mejoras en cualquiera y todos los países.

Y nosotros en virtud del presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y cualquier funcionario de cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, cuyo deber es emitir patentes sobre las solicitudes anteriormente mencionadas, emitir al mencionado cesionario, como cesionario de todo el derecho, título e interés, cualquiera y todas las Patentes de Invención para las mencionadas invenciones o mejoras, incluyendo cualquier y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos que puedan ser emitidas y otorgadas a o como resultado de cualquier solicitud correspondiente anteriormente mencionada, conforme a los términos de esta cesión.

Y esta Cesión podrá ser ejecutada en múltiples copias, cada una considerada como el original de esta Cesión. Adicionalmente, nosotros en virtud del presente autorizamos a nuestros abogados para obtener las páginas firmadas de cada copia ejecutada y para que anexen aquellas páginas firmadas a una copia única de este documento, cuya copia única y páginas firmadas anexas en conjunto constituirán un original de esta Cesión.

EN FE DE LO CUAL, hemos colocado nuestras firmas y sellos

4/1/2003 (firma ilegible)
 _____ L.S.

Fecha Jeffrey Smith

Procedimientos de Autenticación

Estado de California)
) ss.
 Condado de San Diego)

El 1ro de Abril del 2003, compareció personalmente ante mí, Jeffrey Smith, quien sé que es la persona que ejecutó en anterior documento, y quién reconoció ante mí que la ejecución del mismo fue por su libre voluntad para el uso y los fines allí indicados.

Sello del Notario:

CAROL BEAM	
Notaria Pública – California	(firma ilegible)
Condado de San Diego	_____
Comisión # 1324307	
Mi Comisión Expira el 7 de Oct. 2005	Notaria Pública

PATENTE
 REEL 013929 SECCION 0068

4/1/2003

Fecha

(Firma ilegible)

Brian Smith

(L.S.)

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 1ro de Abril del 2003, compareció personalmente ante mí, Brian Smith, quien sé que es la persona que ejecutó en anterior documento, y quién reconoció ante mí que la ejecución del mismo fue por su libre voluntad para el uso y los fines allí indicados.

Sello del Notario:
CAROL BEAM
Notaria Pública – California
Condado de San Diego
Comisión # 1324307
Mi Comisión Expira el 7 de Oct. 2005

(firma ilegible)

Notaria Pública

REGISTRADO 04/07/2003

PATENTE
REEL 013929 SECCION 0069

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-first of September, 2004

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 04029116-1

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

A 1224435



THE UNITED STATES OF AMERICA

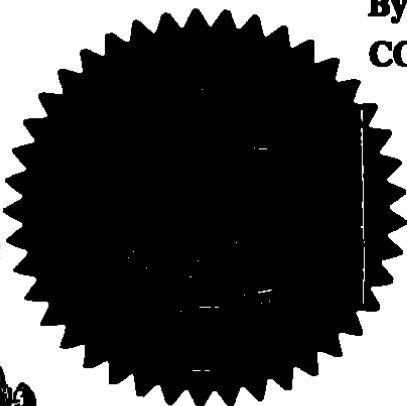
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

September 16, 2004

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
April 07, 2003.**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



**E. BORNETT
Certifying Officer**

RECORDATION PAT		04-10-2003
To the Honorable Commissioner of Patents and Trade		102415317
1. Name of conveying party(ies): Jeffrey Smith / April 1, 2003 First Assignor / Date of Execution Brian Smith / April 1, 2003 Second Assignor / Date of Execution Third Assignor / Date of Execution Fourth Assignor / Date of Execution Fifth Assignor / Date of Execution Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		party(ies): Name: Arena Pharmaceuticals, Inc. Street Address: 6166 Nancy Ridge Drive City: San Diego State: California Zip: 92121 Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No 3. Nature of conveyance: ☒ New Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ License Agreement ☐ Change of Name ☐ Other ☐ Cross-reference of Assignment filed in United States Application No.
4. Identification of Application number(s), patent number(s) OR date of execution of application to which assignment refers: Patent Application Nos.: Patent Nos.: Date application was signed by the first named executing inventor: 60434,607 filed December 18, 2002 (Fill in this date only if assignment is filed together with a new application)		
5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed: Name: Michael P. Straher COZEN O'CONNOR 1900 Market Street Philadelphia, Pennsylvania 19103-3608 215.685.2000		6. Total number of applications and patents involved: ☒ one 7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00 ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account number 60-1275 8. Please charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit account number 60-1275 (Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)
DO NOT USE THIS SPACE		
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Michael P. Straher/38,325 Name of Person Signing/ Reg. No.  Signature April 2, 2003 Date		

04/09/2003 00000187 301275 60434607
01 FCB021 40.00 CB

Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents: 4
Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner of Patents & Trademarks, Box Assignments
Washington, D.C. 20231

PATENT
REEL: 013929 FRAME: 0066

(Pending Application;
Serial No. 60/434,607)

ASSIGNMENT

WHEREAS, we Jeffrey Smith and Brian Smith hereinafter referred to as the assignors, residing respectively at 8041 Jade Coast Road, San Diego, CA 92126; and 11184 Vista Serrano Parkway, Apt. G-361, San Diego, CA 92130 are the joint inventors and/or contributors of certain inventions or improvements for which we have filed a provisional application in the United States, identified as Serial No. 60/434,607, filed December 18, 2002, entitled 5HT2C Receptor Modulators; and

WHEREAS, Arena Pharmaceuticals, Inc. hereinafter referred to as the assignee, of 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, a corporation of Delaware, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to the said inventions or improvements and in and to the said provisional application, and to any patent application(s) corresponding thereto, and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in any and all countries:

NOW, THEREFORE, for and in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to each of us in hand paid by said assignee, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said assignors, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over to said assignee, the entire right, title and interest in and to said inventions or improvements and said provisional application and any and all corresponding patent application(s) and continuations, divisions and renewals of and substitutes for said application, and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in the United States and any and all other countries, and any renewal or renewals or extension or extensions of said Letters Patent, and assign to and authorize said assignee, to file in our names corresponding patent applications for Letters Patent in all countries, the same to be held and enjoyed by said assignee, its successors, assigns, nominees or legal representatives, to the full end of the term or terms for which said Letters Patent respectively may be granted, renewed or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

AND we hereby covenant that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith, and we further covenant and agree that we will each when request is made and without undue delay, execute and deliver all such papers as may be necessary or desirable to perfect the title to said inventions or improvements, said patent application(s) and said Letters Patent to said assignee, its successors, assigns, nominees, or legal representatives, and each of us agrees to communicate to said assignee or to its nominee all known facts respecting said inventions or improvements, said provisional application, said corresponding patent application(s) and said Letters Patent, to testify in any legal proceedings, to sign all lawful papers, to execute all disclaimers and divisional, continuing, renewal and foreign applications, to make all rightful

- 1 -

PATENT
REEL: 013929 FRAME: 0067

192

197

cells, and generally to do everything possible to aid said assignee, its successors, assigns, nominees and legal representatives to obtain and enforce for its or their own benefit proper patent protection for said inventions or improvements in any and all countries.

AND we hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue to said assignee, as assignee of the entire right, title and interest, any and all Letters Patent for said inventions or improvements, including any and all Letters Patent of the United States which may be issued and granted on or as a result of any corresponding application(s) aforesaid, in accordance with the terms of this assignment.

AND this Assignment may be executed in multiple counterparts, each of which shall be deemed to be an original of this Assignment. Additionally, we hereby authorize our attorneys to collect the signature pages of each executed counterpart and to attach those signature pages to a single copy of this instrument, which single copy and attached signature pages together shall constitute an original of this Assignment.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and seals.

4/1/2003
Date

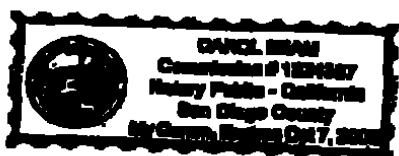
Jeffrey Smith (L.S.)
Jeffrey Smith

STATE OF California:

: SS

COUNTY OF San Diego:

On this 1st day of April, year of 2003, before me personally came the above named Jeffrey Smith to me personally known and known to me to be the same individuals who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that they executed the same of their own free will for the use and purposes therein set forth.



Carol Beane
Notary Public

4/1/2003

Date

Brian Smith (U.S.)

Brian Smith

STATE OF California:

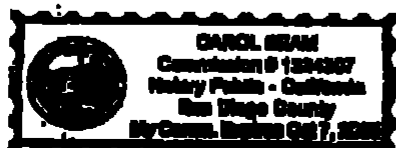
: SS

COUNTY OF San Diego

On this 1st day of April, year of 2003, before me personally came the above named Brian Smith to me personally known and known to me to be the same individual who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that execution of the same was of that person's own free will for the use and purposes therein set forth.

Carol Beam

Notary Public



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-29-467 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
- Este documento público
2. ha sido firmado por *N. Williams*
3. actuando en su calidad de *Funcionario que Certifica*
4. lleva el sello/timbre de *Oficina de Patentes y Marcas*

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. el día 21 de septiembre, 2004
7. por el *Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
8. No. **04029116-7**
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible
- Sello del Departamento de Estado
- Sonya N. Johnson
- Estados Unidos de América

Según mi leal saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas M.
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCIÓN 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

268645

Martín Aréizaga

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1004 OCT -4 A 11:18

LUC
JEFE DE LEGALIZACIÓN
BUENOS AIRES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de septiembre 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA
COPIA AUTÉNTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO EL 2 DE ABRIL 2003

Hay un sello dorado

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma ilegible)

N WILLIAMS

Funcionario que Certifica

✍

PATENTES UNICAMENTE

4/2/03

Hay un sello
04-04 2003
102410124

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos

1 Nombre de la parte(s) que transfiere <u>Jeffrey Smith, Marzo 24, 2003</u> Primer Cedente /Fecha de Ejecución <u>Brian Smith / Marzo 24, 2003</u> Segundo Cedente /Fecha de Ejecución Tercer Cedente /Fecha de Ejecución Cuarto Cedente/Fecha de Ejecución Quinto Cedente/Fecha de Ejecución ¿Hay adjunto nombre(s) adicional (es) de la parte(s) que transfiere/transfieren? Si ☐ No ☒	2 Nombre y dirección de la parte(s) que recibe Nombre ARENA PHARMACEUTICALS, Inc Dirección Interna 6166 Nancy Ridge Drive Ciudad San Diego Estado California Zip 92121 Nombre (s) Adicional (es) & dirección (es) adjunta (s) Si ☐ No ☒ 3 Naturaleza del traspaso ☒ Nueva Cesión ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Acuerdo Licencia ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro ☐ Referencia cruzada de la Cesión presentada en los Estados Unidos No
4 Identificación del/los numero(s) de la Solicitud o número(s) de la patente o fecha de ejecución de la solicitud a la que se refiere la cesión	
Nos Solicitud Patente 60/405 495 presentada el 23 de agosto del 2002	Patente Nos Fecha en la que la solicitud fue firmada por el inventor ejecutor inicialmente nombrado (Llene esta fecha solo si la cesión es presentada junto con la nueva solicitud)
5 Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento Nombre Michael P Straher COZEN O CONNOR 1900 Market Street Filadelfia Pensilvania 19103-3508 215-665 2000	6 Numero total de solicitudes y patentes comprendidas <u>UNA</u> 7 Total derechos (37 CFR 3 41) <u>\$40 00</u> ☐ Adjunto ☒ Autorizada para ser cargada a la cuenta de depósito numero 50-1275 8 Sírvase cargar cualquier diferencia o crédito o cualquier sobreprecio a la cuenta de Depósito número 50-1275 (Anexe duplicado de esta página si paga por cuenta deposito)
NO USE ESTE ESPACIO	
9 Declaración y firma <i>Segun mi leal saber y entender la anterior información es fiel y auténtica y cualquier copia anexa es un duplicado auténtico del original</i> <u>Michael P. Straher /38,325</u> (Firma ilegible) <u>Marzo 28, 2003</u> Nombre del Signatario / Reg No Firma Fecha No total de páginas incluyendo cubierta, anexos y documentos 4	

Envíe documentos que deban registrarse con la cubierta de información a
Commissioner of Patents & Trademarks Box Assignments
Washington D C 20231

PATENTE
REEL 013929 SECCION 0299

(Solicitud Provisional)
Inventores Conjuntos/Contribuidores

26 US2 PRO (AREN-0420)

TRASPASO

POR CUANTO nosotros Jeffrey Smith , de San Diego, California y Brian Smith, de San Diego, California, de aquí en adelante referidos como los cedentes somos los inventores conjuntos y/o contribuidores de ciertas invenciones o mejoras para las cuales hemos presentado una solicitud provisional en los Estados Unidos identificada con el No Serial 60/405,495, presentada el 23 de agosto del 2002 intitulada "5HT_{2c} Receptor Moduladores", y

POR CUANTO Arena Pharmaceuticals, Inc de aquí en adelante refenda como el cesionario de 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, una sociedad de Delaware desea adquirir todo el derecho título e interés en y para las mencionadas invenciones o mejoras y en y para la mencionada solicitud provisional y para cualquier solicitud (es) de patente (s) correspondientes al mismo y en o bajo cualquier Patente de Invención que pueda ser otorgada en o como resultado del mismo en cualquiera y todos los países

AHORA POR LO TANTO por y en contraprestación a la suma de Un Dólar (\$1 00) para cada uno de nosotros pagados personalmente por el mencionado cesionario y otras causas contractuales adecuadas recibo de lo cual se reconoce por el presente nosotros los mencionados cedentes hemos vendido cedido y transfendo y mediante el presente vendemos asignamos cedemos y transferimos al mencionada cesionario todo el derecho título e interés en y para las mencionadas invenciones o mejoras y dicha solicitud provisional y cualquiera

Solicitud Provisional)
Inventores Conjuntos/Contribuidores

26.US2.PRO (AREN-0420)

solicitud provisional y cualquiera y todas la (s) solicitud (es) de patente (s) correspondiente y continuaciones, divisiones o renovaciones de y sustituciones para la menciona solicitud, y en, para y bajo cualquier Patente de Invención que pueda ser otorgada en o como resultado del mismo en los Estados Unidos y en cualquiera y todos los otros países, y cualquier reemisión o reemisiones o extensión o extensiones del dicha Patente de Invención, y transferir a y autorizar a dicho cesionario, para presentar en nuestros nombres las correspondientes solicitudes de patentes para la Patente de Invención en todos los países, la misma a ser tenida y disfrutada por el mencionado cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios o representantes legales, hasta el final del término o términos para los cuales dicha Patente de Invención respectivamente puede ser otorgada, reemitida o prorrogada, tan completa y totalmente como si la misma hubiera sido tenida y disfrutada por nosotros, si esta cesión, venta o traspaso no se hubiera efectuado.

Y en virtud del presente acordamos que nosotros tenemos el total derecho para transferir todo el interés aquí asignado, y que no hemos ejecutado y no ejecutaremos ningún acuerdo que entre en conflicto con el presente, y además acordamos y convenimos que nosotros sin tardanza solicitaremos cada vez se haga una solicitud, ejecutaremos y enviaremos todos los mencionados documentos según sea necesario o deseable para perfeccionar el título de dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud de patente y dicha Patente de Invención para dicho cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios o representantes legales, y cada uno de nosotros acuerda en comunicar al mencionado cesionario o su nominatario todos los hechos conocidos relacionados

Solicitud Provisional)
Inventores Conjuntos/Contribuidores

26.US2.PRO (AREN-0420)

con dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud provisional, dicha solicitud (es) de patente(s) correspondiente (s) y dicha Patente de Invención, para testificar en cualquier proceso legal, para firmar todos los papeles legales, para ejecutar todos los disentimientos y solicitudes divisionales, de continuación, reemisión y extranjeras, para rendir juramentos y en general para hacer todo lo posible para ayudar al mencionado cesionario, sus sucesores, causahabientes, nominatarios y representantes legales a obtener y hacer cumplir para su propio beneficio, la protección de patente para las mencionadas invenciones o mejoras en cualquiera y todos los países.

Y nosotros en virtud del presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y cualquier funcionario de cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, cuyo deber es emitir patentes sobre las solicitudes anteriormente mencionadas, emitir al mencionado cesionario, como cesionario de todo el derecho, título e interés, cualquiera y todas las Patentes de Invención para las mencionadas invenciones o mejoras, incluyendo cualquier y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos que puedan ser emitidas y otorgadas a o como resultado de cualquier solicitud correspondiente anteriormente mencionada, conforme a los términos de esta cesión.

Y esta Cesión podrá ser ejecutada en múltiples copias, cada una considerada como el original de esta Cesión. Adicionalmente, nosotros en virtud del presente autorizamos a nuestros abogados para obtener las páginas firmadas de cada copia ejecutada y para que anexas aquellas páginas firmadas a una

**Solicitud Provisional)
Inventores Conjuntos/Contribuidores**

26.US2.PRO (AREN-0420)

copia única de este documento, cuya copia única y páginas firmadas anexas en conjunto constituirán un original de esta Cesión.

EN FE DE LO CUAL, hemos colocado nuestras firmas y sellos

3/24/2003 (firma ilegible) L.S.

Fecha **Jeffrey Smith**

Procedimientos de Autenticación

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 24 de Marzo del 2003, compareció personalmente ante mí, Jeffrey Smith, quien sé que es la persona que ejecutó en anterior documento, y quién reconoció ante mí que la ejecución del mismo fue por su libre voluntad para el uso y los fines allí indicados.

Sello del Notario:

CYNTHIA MARIE MC. CLURE
Notaria Pública – California
Condado de Orange
Comisión # 1232107
Mi Comisión Expira el 7 de Sep. 2003

(firma ilegible)
Notaria Pública

PATENTE
REEL 013909 SECCION 0301

Solicitud Provisional)
Inventores Conjuntos/Contribuidores

26.US2.PRO (AREN-0420)

3/24/03
Fecha

(Firma ilegible) (L.S.)
Brian Smith

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 24 de marzo del 2003, compareció personalmente ante mí, Brian Smith, quien sé que es la persona que ejecutó en anterior documento, y quién reconoció ante mí que la ejecución del mismo fue por su libre voluntad para el uso y los fines allí indicados.

CYNTHIA MARIE MC CLURE
Notaria Pública – California
Condado de Orange
Comisión # 1232107
Mi Comisión Expira el 7 de Sep. 2003

(firma ilegible)
Notaria Pública

PATENTE
REEL 013909 SECCION 0302

REGISTRADO 04/02/2003

PATENTE
REEL 013909 SECCION 0302

203

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by N. Williams

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

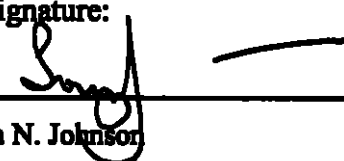
6. the twenty-first of September, 2004

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 04029116-7

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Sonya N. Johnson

209

A 1224435

THE UNITED STATES OF AMERICA**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:****UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office****September 16, 2004****THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
APRIL 02, 2003****By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**
**N. WILLIAMS
Certifying Officer**

04-04-2003

RECORD		102410124				
To the Honorable Commissioner of Patents		and documents or copy thereof.				
1. Name of conveying party(ies): Jeffrey Smitty March 24, 2003 First Assignor / Date of Execution Eden Smitty March 24, 2003 Second Assignor / Date of Execution Third Assignor / Date of Execution Fourth Assignor / Date of Execution Fifth Assignor / Date of Execution Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		2. Name and address of receiving party(ies): Name: Arana Pharmaceuticals, Inc. Street Address: 6106 Nancy Ridge Drive City: San Diego State: California Zip: 92121 Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No 3. Nature of conveyance: ☒ New Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ License Agreement ☐ Change of Name ☐ Other ☐ Cross-reference of Assignment filed in United States Application No.				
4. Identification of Application number(s), patent number(s) OR date of execution of application to which assignment refers: <table border="1"><tr><td>Patent Application Nos.: 60405495 filed August 23, 2002</td><td>Patent Nos.:</td><td>Date application was signed by the first named executing inventor: (Fill in this date only if assignment is filed together with a new application)</td></tr></table>				Patent Application Nos.: 60405495 filed August 23, 2002	Patent Nos.:	Date application was signed by the first named executing inventor: (Fill in this date only if assignment is filed together with a new application)
Patent Application Nos.: 60405495 filed August 23, 2002	Patent Nos.:	Date application was signed by the first named executing inventor: (Fill in this date only if assignment is filed together with a new application)				
5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed: Name: Michael P. Straher COZEN O'CONNOR 1800 Market Street Philadelphia, Pennsylvania 19103-3808 215.585.2000		6. Total number of applications and patents involved: <u>one</u> 7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00 ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account number 80-1276 8. Please charge any deficiency or credit overpayment to Deposit account number 80-1276 (Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)				
DO NOT USE THIS SPACE						
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Michael P. Straher/38,328 Name of Person Signing/ Reg. No. Signature March 28, 2003 Date						

Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents: 4
Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner of Patents & Trademarks, Box Assignments
Washington, D.C. 20231

PATENT
REEL: 013909 FRAME: 0299

26.US2.PRO (AREN-0420)

PROVISIONAL APPLICATION
Joint Inventors/Contributors

ASSIGNMENT

WHEREAS, we Jeffrey Smith, of San Diego, California, and Brian Smith, of San Diego, California, hereinafter referred to as the assignors, are the joint inventors and/or contributors of certain inventions or improvements for which we have filed a provisional application in the United States Patent and Trademark Office, identified as Serial No. 60/405,495, filed August 23, 2002, entitled "5HT_{2C} RECEPTOR MODULATORS"; and

WHEREAS, Arena Pharmaceuticals, Inc. hereinafter referred to as the assignee, of 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, a corporation of Delaware, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to the said inventions or improvements and in and to the said provisional application, and to any patent application(s) corresponding thereto, and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in any and all countries:

NOW, THEREFORE, for and in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to each of us in hand paid by said assignee, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said assignors, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over to said assignee, the entire right, title and interest in and to said inventions or improvements and said provisional application and any and all corresponding patent application(s) and continuations, divisions and renewals of and substitutes for said corresponding patent application(s), and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in the United States and any and all other countries, and any reissue or reissues or extension or extensions of said Letters Patent, and assign to and authorize said assignee, to file in our names corresponding patent applications for Letters Patent in all countries, the same to be held and enjoyed by said assignee, its successors, assigns, nominees or legal representatives, to the full end of the term or terms for which said Letters Patent respectively may be granted, reissued or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

AND we hereby covenant that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith, and we further covenant and agree that we will each time request is made and without undue delay, execute and deliver all such papers as may be necessary or desirable to perfect the title to said inventions or improvements, said provisional application and said corresponding patent application(s) and said Letters Patent to said assignee, its successors, assigns, nominees, or legal representatives, and each of us agrees to communicate to said assignee or to its nominee all known facts respecting said inventions or improvements, said provisional application, said corresponding patent application(s) and said Letters Patent, to testify in any legal proceedings, to sign all lawful papers to execute all disclaimers and divisional, continuing, reissue and foreign applications, to make all rightful oaths, and generally to do everything possible to aid said assignee, its successors, assigns, nominees and legal representatives to obtain and enforce for its or their own benefit proper patent protection for said inventions or improvements in any and all countries.

PATENT
REEL: 013909 FRAME: 0300

24.US2.PRO (AREN-0429)

PROVISIONAL APPLICATION
Joint Inventors/Contributors

AND we hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents on any applications as aforesaid, to issue to said assignee, as assignee of the entire right, title and interest, any and all Letters Patent for said inventions or improvements, including any and all Letters Patent of the United States which may be issued and granted on or as a result of any corresponding patent application(s) aforesaid, in accordance with the terms of this assignment.

AND this Assignment may be executed in multiple counterparts, each of which shall be deemed to be an original of this Assignment. Additionally, we hereby authorize our attorneys to collect the signature pages of each executed counterpart and to attach those signature pages to a single copy of this instrument, which single copy and attached signature pages together shall constitute an original of this Assignment.

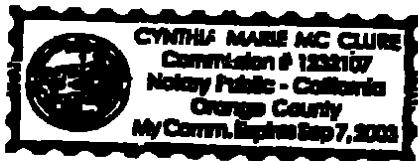
IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and seals.

3/24/03
Date

Jeffrey Smith (L.S.)
Jeffrey Smith

STATE OF CALIFORNIA :
COUNTY OF SAN DIEGO : SS

On this 24th day of March, year of 2003, before me personally came the above named Jeffrey Smith to me personally known and known to me to be the same individual who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that execution of the same was of that person's own free will for the use and purposes therein set forth.



Cynthia Marie Mc Clure
Notary Public

26.US2.PRO (AREN-0420)

PROVISIONAL APPLICATION
Joint Inventors/Contributors

3/24/03
Date

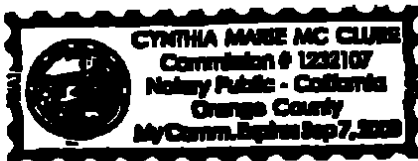
Brian Smith (L.S.)
Brian Smith

STATE OF CALIFORNIA:
COUNTY OF SAN DIEGO: SS

On this 24th day of March, year of 2003, before me personally came the above named Brian Smith to me personally known and known to me to be the same individual who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that execution of the same was of that person's own free will for the use and purposes therein set forth.



Cynthia Marie Mc Clure
Notary Public



RECORDED: 04/02/2003

PATENT
REEL: 013909 FRAME: 0302

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 48
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


 Firma/Responsable

Fecha: **SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**
 Radicación : 041000005 : 000000000 . Folios: 214
 Fecha (RR): 2004-10-08 15:55:02
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAL
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
ARENA PHARMACEUTICALS INC

Oficio N° **10065**

ASUNTO

Radicación N°	04-100885
Solicitud internacional	PCT/US03/011076
Fecha inicio fase nacional	12/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante cuando éste fuere una persona jurídica

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

29 OCT 2004

202044